FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE CAEN

ANNEE 1970

THÈSE

Nº 21

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

METHEMOGLOBINEMIES PAR LA SOUPE DE CAROTTES

par

Nicole SIGNORET née LONGUET

ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX

Née le 12 décembre 1938 à Suresnes (92)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 17 AVR. 1970

PRESIDENT : M. le Professeur Jean L'HIRONDEL

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542711_0011

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Par délibération en date du 29 mars 1969, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de CAEN

DIRECTEUR HONORAIRE — M MORICE

PROFESSEUR HONORAIRE — M VIGOT

DOYEN — J. PORIN

PROFESSEURS TITULAIRES

MM	BONNET	Clinique obstétricale
	GUIBE	Clinique chirurgicale
	LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales
	LEMAIRE	Physiologie
	LEMENAGER	Pathologie générale et expérimentale
	LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
	OLIVIER	Clinique médicale
	POULAIN	Médecine opératoire
	ROUSSELOT	Anatomie pathologique
	SAVINI	Pharmacologie
	VILLEY	Clinique médicale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM	BRION	Neurologie et psychiatrie
	CAEN	Hématologie sérologie immunologie
	CATTAN	Médecine générale et thérapeutique
	DAVERNE	Electro-radiologie

MAITRES DE CONFENCES AGREGES (suite) :

MM.	DESCHAMPS	Dermatologie
	FABRE	Physiologie
	FERNANDEZ	Physique
	FOUCAULT	Médecine générale et médecine expérimentale
	GUIHARD	Médecine générale
	IZARD	Histologie
	MOREL	Bactériologie, parasitologie, virologie
	MORIN	Neurologie et psychiatrie
	PIN	Biochimie
	PHELINE	Anatomie
	POILPRE	Neurologie et psychiatrie
	THERET	Histologie
	VALLA	Médecine générale et therapeutique
	VENEZIA	Pédiatrie

A Monsieur le Professeur L'HIRONDEL

qui nous a fait l'honneur de nous confier ce sujet de thèse.

"Je vous remercie de l'accueil que j'ai reçu dans votre service et de l'enseignement que vous m'y avez donné".

Nous remercions vivement les membres de notre jury :

Monsieur le Professeur Agrégé GUIHARD

pour l'enseignement dont nous avons bénéficié.

Monsieur le Professeur Agrégé VENEZIA

qui nous a fait l'honneur d'accepter de nous juger.

Monsieur le Professeur Agrégé MOREL

qui nous a beaucoup aidé pour les recherches biologiques de notre thèse.

A mes Maîtres d'Externat.

Monsieur le Professeur GILBERT-DREYFUS, Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Professeur S. BLONDIN, Chirurgien des Hôpitaux

Monsieur le Professeur E. BOUDIN, Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Docteur HOUSSET, Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Professeur R. WOLFROMM, Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Docteur AUQUIER, Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Professeur R. TURPIN, Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Docteur B. CAILLE, Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Professeur P. MOZZICONACCI, Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Professeur J. L'HIRONDEL, Médecin des Hôpitaux

Nous remercions vivement :

Monsieur le Docteur LANIECE, chef du Laboratoire de Pédiatrie

Monsieur le Docteur FREYMUTH

Monsieur A. LEFRANCOIS, Docteur en Pharmacie,
Pharmacien des Laboratoires GUIGOZ
Vice-Président du Conseil Départemental d'Hygiène de la Manche.

Monsieur J. PITRE, Docteur Vétérinaire,
Directeur du Laboratoire Départemental et Régional de Biologie et d'Hygiène du Calvados,

et ses collaborateurs.

A MON MARI ET A PHILIPPE

A MES PARENTS

A JEANNINE ET A MONIQUE

A MADEMOISELLE MANOUX

avec toute mon affection et
ma profonde reconnaissance.

REVUE DES

METHEMOGLOBINEMIES

METHEMOGLOBINEMIES

La Méthémoglobinémie est une maladie caractérisée cliniquement par une cyanose due aux fortes quantités de l'hémoglobine intra-cellulaire existant sous forme de méthémoglobine, impropre au transport de l'oxygène.

La méthémoglobine, dérivé oxydé de l'hémoglobine, est formé de manière constante dans l'organisme, mais elle n'est retrouvée normalement qu'à un taux très faible, voire nul car un système enzymatique assure constamment sa réduction.

Pour qu'on puisse parler de Méthémoglobinémie, il faut qu'il y ait accumulation en proportion suffisante pour donner lieu à une cyanose, ce qui ne peut se voir que dans certaines circonstances :

- soit, lors de tares héréditaires :
  - par déficit enzymatique des processus d'oxydo-réduction de l'hémoglobine : c'est la Méthémoglobinémie congénitale proprement dite, récessive.
  - par anomalie de la molécule de l'hémoglobine elle-même affectant les acides proches de l'hème dans la chaine α ou β de celle-ci, bloquant sous forme oxydée l'atome de fer, ou rendant très incomplète sa réduction. Il s'agit là d'une dystrophie hémoglobinique, encore appelée Méthémoblobinémie congénitale dominante, ou Hémoglobinose M, selon la dénomination de Singer.

- soit, intoxication par des agents oxydants, débordant les mécanismes physiologiques de réduction : c'est la Méthémoglobinémie acquise ou toxique, la seule à laquelle nous nous intéresserons ici.

Les propriétés physiologiques de l'hémoglobine sont liées à sa fonction de transporteur d'oxygène Cette fonction est localisée en un point bien précis, de la molécule d'hémoglobine, le centre basique. Il existe en ce point un radical hème, formé de quatre noyaux pyrrols réunis par des ponts méthéniques, à un atome de fer ferreux (Fe^{++}) Ces noyaux pyrrols possèdent des radicaux qui contractent des liaisons chimiques de natures diverses avec les acides aminés voisins appartenant à la globine De même, l'atome de fer est uni par une liaison covalente à une histidine de la globine.

Il en est ainsi au niveau des quatre centres basiques correspondant aux deux chaines alpha et aux deux chaines béta de l'hémoglobine. La sixième valence de coordination du fer est liée à la molécule d'oxygène dans l'oxyhémoglobine, à de l'H_2O dans l'hémoglobine réduite. Les variations de pression partielle de l'oxygène dans le plasma sont suffisantes pour conditionner le passage d'une forme à l'autre.

L'oxydation de l'atome de fer, ou plus exactement la perte d'un électron, donne naissance à un fer ferrique (Fe^{+++}) qui prend avec une molécule d'eau une liaison stable qui ne peut être déplacée par la simple augmentation de la pression partielle d'oxygène Seuls des processus réducteurs de nature enzymatique ou chimique peuvent à ce moment rendre à l'hémoglobine sa fonction physiologique

De la méthémoglobine est formée constamment dans l'organisme. Le mécanisme de cette formation est mal connu.

Il résulte très probablement de mécanismes complexes d'auto-oxydation. Il existe un système réducteur qui assure la reconversion de cette méthémoglobine, il comprend plusieurs mécanismes enzymatiques et chimiques.

Deux voies métaboliques couplées à l'oxydation du glucose, permettent la réduction de la méthémoglobine en hémoglobine.

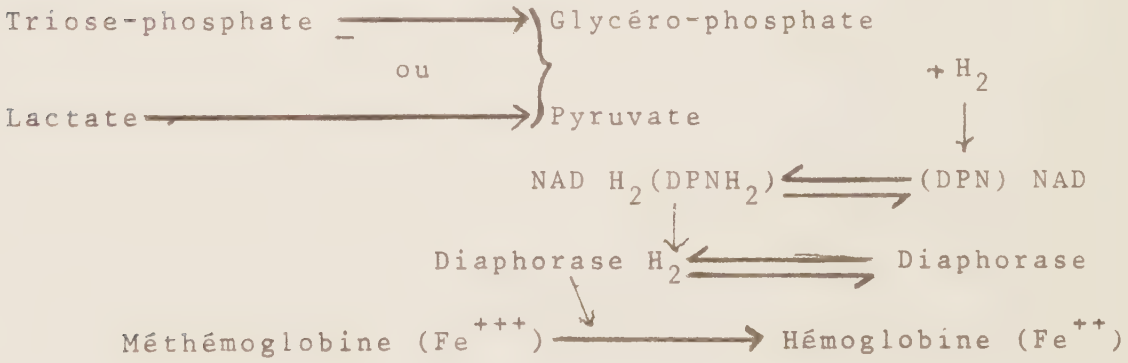
a) - La voie principale

C'est une chaine de transport d'hydrogène, transférant sur la méthémoglobine 1 hydrogène fourni par l'oxydation du glucose. Elle fait appel à 2 enzymes transporteurs d'hydrogène :

le DPN (diphospho-pyridine-nucléotide) ou NAD encore appelé Coenzyme I

puis la Diaphorase (ou méthémoglobine-réductase I ou Co-facteur I de Gibson)

La chaine des réactions est la suivante :



b) - La voie accessoire

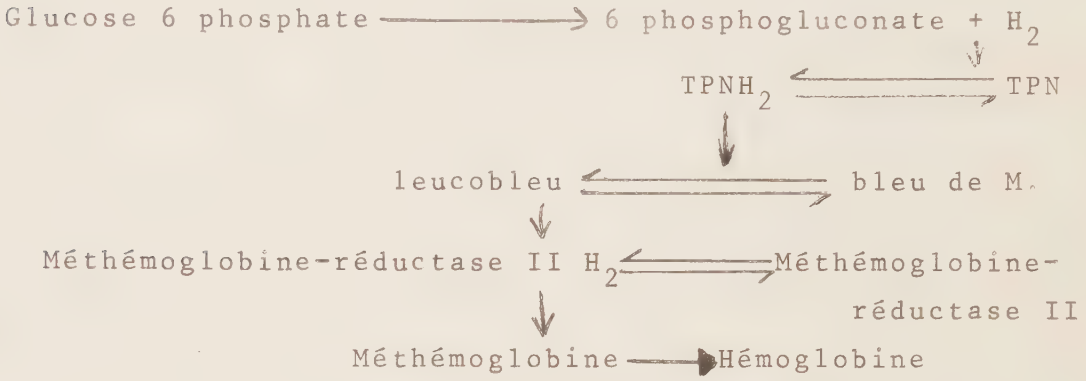
C'est encore une chaine de transport d'H_2, mais ici, l'hydrogène est prélevé au moment de l'entrée du glucose dans le cycle des pentoses d'Horecker. Elle fait appel

à 2 enzymes transpoteurs d'hydrogène :

- le TPN (tri-phospho-pyridine-nucléotide) ou NADP

et la méthémoglobine réductase II.

Mais cette chaine pour avoir une importance suffisante a besoin de la présence de bleu de méthylène, qui active les réactions.



Ainsi s'explique l'action thérapeutique du bleu de méthylène en l'absence duquel cette voie est mal utilisée par l'organisme.

In vivo, comme in vitro, le bleu de méthylène perméabilise la glycolyse aérobie erythrocytaire, qui ne représente normalement que moins de 10 % du total, et assure ainsi en moins de deux heures la réduction d'une suspension d'erythrocytes totalement oxydes. Il catalyse l'action de la $NADPH_2$ ($TPNH_2$) deshydrogénase dont il fait l'agent réducteur le plus puissant.

Méthémoglobinémie du Nourrisson.

Le taux de méthémoglobinémie retrouvé chez le nourrisson normal est plus élevé que chez le grand enfant

et l'adulte.

Proportion de Méthb. aux différents âges. D'après Kravitz et Elegant. (Méthode d'Evelyn-Malloy)

Catégorie	Moyenne	Déviation standard
Prématurés	2,2	± 1,10
Nouveau-nés (1 à 10 jours)	1,5	± 0,81
Nourrissons (1 mois à 1 an)	1,2	± 0,78
Enfants (1 à 14 ans)	0, 79	± 0,62
Adultes	0,82	± 0,63

Ce fait est la conséquence du concours de plusieurs facteurs :

1°) L'hémoglobine foetale, qui constitue plus de 80 % du pigment sanguin du nouveau-né et qui reste jusqu'à trois mois la forme prédominante est une fois et demie à deux fois plus oxydable que l'hémoglobine adulte.

2°) Le taux de diaphorase est en moyenne de la moitié de la normale chez le prématuré, des deux tiers chez le nouveau-né à terme (Ross, Minini, Bartos, Betke). Ce n'est pas avant trois mois que ce déficit disparaît.

On peut comprendre ainsi d'une part la sensibilité toute particulière du petit nourrisson aux agents

toxiques méthémoglobinisants, et d'autre part la fréquence de méthémoglobinémies congénitales chez des nourrissons qui se sont révélés plus tard tout à fait normaux (Mastella, Lausecker).

PHYSIOPATHOLOGIE DE LA METHEMOGLOBINEMIE.

Deux catégories de symptômes résultent de la présence du pigment anormal :

- la coloration particulière du sang, des téguments et des muqueuses,
- et d'autre part, les signes liés à l'hypoxie tissulaire, la méthémoglobine n'ayant par elle-même aucun effet toxique.

La cyanose devient cliniquement perceptible pour un taux de méthémoglobine de 1,5 %, soit environ 10 % de la quantité totale du pigment sanguin.

(Il faut 4,5 g. % d'hémoglobine réduite pour qu'apparaisse une cyanose.)

L'intensité de la couleur anormale est bien entendu proportionnelle au taux de méthémoglobine.

Les données expérimentales montrent que l'accumulation d'acide lactique dans les muscles est exagérée après un effort léger quand le taux dépasse 20 %. Par contre, le même résultat est observé après un travail lourd entre 10 et 20 %. Il faut plus de 40 % pour qu'augmente le débit cardiaque (Bodansky).

Cependant, les signes cliniques, en particulier la cyanose, apparaissent seulement quand la méthémoglobinémie dépasse 20 %.

Les troubles de la conscience apparaissent au-dessus de 60 %. La dose léthale est nettement supérieure. Des expériences chez le chien situent celle-ci aux environs de 80 - 85 %.

CLINIQUE

1) La cyanose

C'est le maître-symptôme et très souvent le seul symptôme.

Cette cyanose a certains caractères particuliers : elle est très souvent intense, diffuse à tout le corps, atteignant les téguments et les muqueuses (lèvres et muqueuse buccale).

Sa coloration a des caractères qui permettent souvent de la distinguer d'une cyanose par désaturation de l'oxyhémoglobine, et fait evoquer le diagnostic :

- tonalité ardoisée, parfois brunâtre, au maximum teinte aubergine,
- lorsqu'elle est minime, s'accentue lors des cris en dehors desquels elle risque de passer inapercue.
- d'apparition classiquement brutale, en fait, dans au moins 3 de nos cas, la mère ou une autre personne de l'entourage avait noté dans les 12 heures précédant l'apparition d'une cyanose évidente, la coloration légèrement bleutée de l'enfant.

Cette cyanose intense étonne par sa bonne tolérance habituelle, et ce contraste entre son intensité et le peu de signes fonctionnels achève de la caractériser.

2) Les signes fonctionnels et les signes d'examen, sont en effet très pauvres ; il est signalé parfois dans la littérature, des céphalées, des vertiges, des douleurs précordiales, de la dyspnée, des syncopes, ainsi que des troubles de la conscience qui peuvent aller jusqu'au coma

avec troubles neurologiques et convulsions (mais il faut dans ces signes faire la part de ce qui revient en propre au toxique indépendamment de la Méthomoglobinémie qu'il a provoqué : par exemple, Salgydal).

Dans la plupart des cas, la tachycardie est le seul signe objectif marqué.

Par ailleurs, l'examen pulmonaire et cardio-vasculaire est normal, l'E.C.G. mettrait dans certains cas en évidence des troubles de la repolarisation.

EVOLUTION

Spontanément, elle est favorable dans les cas légers lorsque l'enfant est soustrait à l'action du toxique.

Traitée, elle est rapidement régressive sous l'effet essentiellement du bleu de méthylène I.V., dont l'action spectaculaire est presque instantanée.

Ce pronostic n'est pourtant pas aussi bénin qu'il parait : si nous n'avons eu aucun cas mortel, bien que certains taux de MHbémie. aient dépassé 80 % (2 cas) certaines statistiques rapportent une mortalité de 8 % (Z. Knotek, MHb. par eaux riches en nitrates). Dans d'autres cas, la mortalité semble due à l'effet direct du toxique.

En outre, au décours de la guérison, certaines complications peuvent survenir essentiellement hémolyses qui peuvent se voir immédiatement après l'injection de bleu de méthylène, ou survenir dans les jours suivants la guérison spontanée ou non. Aussi, il est de règle de suivre la N.F.S. dans les jours qui suivent.

Dans certains cas, a été signalée une polyglobulie surtout, le fait des Methb. congénitales.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

1°) Un examen très simple et à la portée immédiate du praticien consiste à prélever une goutte de sang au lobule de l'oreille ou à la pulpe d'un doigt et à l'étaler sur un

morceau de papier-filtre ; le sang a une teinte chocolat persistant à l'air, très évocatrice.

2°) Le dosage de la méthémoglobine par spectrophotomètre viendra confirmer cette impression qualitative. Son dosage est basé sur la longueur caractéristique de Méthémoglobine (630 millimicrons) et sa disparition par formation de cyanméthémoglobine sous l'action du CNK. Une cause d'erreur est cependant possible même dans les Méthbinémies acquises, ce sont les Sulfhémoglobinémies qui donnent une bande d'absorption à 618 millimicrons mais qui n'est pas éliminée par le CNK. en outre, il s'agit d'une affection exceptionnelle.

3°) Dans certains cas où l'origine toxique de la Méthb. n'est pas évidente, on est amené à faire un dosage de la diaphorase par la méthode de Scott et par l'étude du pouvoir réductasique des globules rouges ainsi qu'une électrophorèse de l'hémoglobine, à la recherche d'une hémoglobinose M.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Les cyanoses par désaturation de l'oxyhémoglobine telles qu'on peut en voir au cours des cardiopathies et des affections pulmonaires sont vite éliminées en raison des signes viscéraux associés.

Un autre diagnostic de cyanose isolée, sans signe d'examen, peut être discuté chez le tout petit nourrisson pesant moins de 3 Kg., c'est l'intoxication chronique à l'oxyde de carbone. Il s'agit d'enfants qui restent confinés l'hiver dans des pièces exigues et non aérées,

chauffées généralement par des poeles à charbon avec un tirage défectueux. L'interrogatoire révèle des troubles chez les personnes de l'entourage témoignant d'une intoxication collective ; le diagnostic pourra être confirmé par l'examen spectroscopique du sang, et la suppression du chauffage défectueux entraine rapidement la guérison (J L'Hirondel) (65)

DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

Nous n'envisagerons ici que les formes acquises de méthémoglobinémies. L'interrogatoire de la famille est le temps essentiel de l'enquête à la recherche d'un toxique.

Peuvent être responsables :

1°) Certains médicaments :

- l'acétanilide (contenu entre autre dans le Salgydal)
- l'acétophénétidine
- benzocaïne (sonde d'intubation enduites de cet anesthésique, suppo, pommade.)
- bleu de méthylène
- coaltar (traitement externe)
- nitrofuranes (furadoïne)
- plasmoquine
- prilocaine
- résorcinol
- sous nitrate de bismuth.

2°) Les produits industriels :

Parmi les plus fréquents, se trouvent les produits de l'industrie des colorants qui peuvent agir lorsqu'ils sont ingérés accidentellement ou bien même par voie externe

transcutanée (le simple contact de langues récemment marqués aux initiales d'un hopital a pu entrainer des épidémies de méthémoglobinémies chez de jeunes nourrissons) :

- aniline : mines de crayons sucés par des enfants, chaussures fraichement teintes, cachets encrés apposés sur des langes.
- paradichlorobenzène : souvent associé à la naphtaline pour la protection des vêtements.
- pyrogallol
- toluidine

Industries diverses :

- nitrobenzènes (cirages)
- para-nitroaniline (crayons)
- phenylhydroxylamine
- trinitrotoluène
- trichlorocarbanilide : contenu dans certains savons antiseptiques. L'ébullition transforme ce corps en amines oxydantes, avec possibilité d'intoxication par le linge bouilli avec ce savon (41)
- nitrate de potassium : cas rapporté par Thieffry chez un enfant de 2 ans ayant absorbé 4 comprimés à 0,25 g (48).
- saumures nitratées pour la salaison des charcuteries auxquelles elles donnent une belle couleur rosée.
- chlorates (déherbants) (96)

TRAITEMENT

Le traitement de la Méthémoglobinémie comporte deux agents thérapeutiques. Le bleu de Méthylène est le plus souvent utilisé ; il s'agit, comme nous l'avons vu, en activant la voie accessoire de réduction.

Son administration par voie intra-veineuse, à la dose de 1 à 2 mg/Kg de poids ; est d'une efficacité remarquablement rapide.

Cependant, il faut savoir que, donné à doses trop élevées, il y a risque de Méthb. et chez des sujets atteints de déficit en G.6.P.D. risque d'hémolyse.

La vitamine C est également très utilisée, à la dose de 0,5 à 1,5 g par jour son action est moins rapide et incomplète.

L'oxygénothérapie améliore partiellement la cyanose (ce qui ne doit pas faire éliminer le diagnostic de Méthb.)

Lors des accidents d'hémolyses, on peut être amené à faire une exsanguino-transfusion.

METHEMOGLOBINEMIES D'ORIGINE ALIMENTAIRE PAR NITRATES-NITRITES

Après les causes toxiques secondaires à l'effet d'un médicament ou d'un produit industriel, nous allons traiter de l'origine alimentaire des Methb. beaucoup plus fréquentes dans les 6 premiers mois de la vie.

Le rôle des nitrates, qui doivent leur toxicité à leur transformation en nitrites dans certaines conditions, est connue depuis longtemps. Leur action toxique a été mise en évidence lors de méthémoglobinémies survenues chez des jeunes enfants, à la suite d'absorption de doses relativement élevées et répétées de sous-nitrates de Bismuth, prescrit en thérapeutique gastro-intestinale (1). C'est d'ailleurs pour cette raison, que le sous-nitrate de Bismuth a été abandonné comme produit de contraste en radiologie, et qu'on donne le bismuth chez l'enfant sous forme de carbonate.

Comme nous l'avons déjà vu, c'est l'ion nitrite qui est toxique car il oxyde l'Hb. en Méthb. Les nitrates sont indirectement toxiques pouvant être réduits en nitrites par des bactéries nitrifiantes.

D'où proviennent ces nitrates ?

Ils sont apportés :

1°) soit par les eaux de coupage lorsque celles-ci ont un taux excessif de nitrates, c'est en particulier le cas des Méthb. par eau de puits riches en nitrates,

2°) soit par les aliments eux-mêmes, les seules formes connues actuellement de ce type de Methb. d'origine alimentaire chez le nourrisson sont celles dues aux épinards et à la soupe de carottes.

Comment se fait la transformation des nitrates en nitrites ?

Ce sont des bactéries qui sont à l'origine de cette réduction. De très nombreuses bactéries sont douées de ce pouvoir. (par ex. colibacille, staphylocoque, protéus ...) et la recherche du pouvoir nitrifiant des germes est un examen de routine des laboratoires de bactériologie car c'est un caractère de classification des germes.

Cette transformation peut se faire soit à l'extérieur de l'organisme, avant l'ingestion des aliments par contamination microbienne de ceux-ci, soit à l'intérieur de l'organisme dans le tube digestif dont presque tous les germes sont nitrifiants.

I°) LES EAUX DE COUPAGE

A - Eaux de puits

La 1ère observation de Methbinémie par eau de puits riche en nitrates est celle de Comly en 1945 (30). Un petit nourrisson avait été hospitalisé à 3 reprises pour une Methbinémie, il avait un régime comportant du lait sec préparé avec l'eau du puits familial. A l'hôpital, le régime était le même, mais l'eau de coupage était l'eau de canalisation urbaine. Sur l'insistance du père, persuadé que l'eau de son puits était responsable, cet auteur fit faire une étude chimique de l'eau et découvrit un taux élevé de nitrates (619 mg. d'ions no_3/l.).

Depuis cette 1ère observation, beaucoup d'autres ont été rapportées, citons celle de Richard et Ferrant.

Richard (81) (82) en 1950, rapporte 4 cas personnels .

cas n°1 : enfant de 20 jours, lait sec préparé avec de l'eau de puits.
dans cette eau, NO_3 : 183 mg./l. NO_2 : néant.

cas n°2 : 17 jours, lait Nestlé sucre + eau de puits,
NO_3 : 58 mg/1

cas n°3 : 10 jours, lait sec + eau de puits,
NO_3 : 110 mg/1 NO_2 : traces.

cas n°4 : I mois, lait sec + eau de puits,
NO_3 166 mg/1 NO_2 : 0,11 mg/1.

Dans tous ces cas, l'eau était bouillie avant l'emploi et l'auteur conclut à la transformation des nitrates en nitrites dans le tube digestif par des bactéries-nitrifiantes

Ferrant reprend 30 cas de la littérature et remarque que la plupart des auteurs ont vu survenir la cyanose dans un délai d'au moins 24 h. après l'absorption d'eau de puits.

Lorsque l'eau toxique est supprimée, la cyanose disparait en 24 à 36 h. sans traitement.

La concentration en ions NO_3 de l'eau variait de 100 à 1320 mg./l avec un chiffre moyen de 409 mg./l. Dans 16 cas, des traces de nitrites ont été trouvés. Dans 11 cas, on a recherché la pollution bactérienne de l'eau de puits 7 fois des germes ont été trouvés en nombre excessif (maximum toléré 25 coli./litre ou en l'absence de coli. 1000 germes banaux/cm^3 pour une eau potable.

(Convention de Paris, Mars 1950).

Les taux de nitrates considérés comme toxiques varient beaucoup suivant les observations, un nombre de 70 mg/l est considéré comme toxique mais des cas rares ont été décrits avec des taux de 25 mg/l. Des taux de 1400 mg/l ont été cités (Richard).

L'eau responsable vient de puits en général peu profond qui peuvent être souillés par les déchets humains ou animaux

Les nitrates proviennent des matières organiques détruites par les germes du sol, dégradation qui peut aboutir à la formation de nitrites.

Ces nitrates peuvent être aussi d'origine végétale à partir de l'azote atmosphérique (cycle de l'azote).

La transformation des nitrates en nitrites peut se faire si l'eau est polluée par des germes tels que les colibacilles ou le Bacillus Subtillis, germe saprophyte très répandu.

Une méthode chimique simple pour apprécier le taux de nitrates et de nitrites dans l'eau est celle de Priess : en présence d'acide sulfanilique se développe une coloration rose dont on apprécie l'intensité.

Cornblath et Hartmann en 1948, à l'occasion d'observations personnelles de Methbinémie de cause identique, ont publiés une étude expérimentale concernant le rôle des nitrates, des bactéries de l'eau de puits, des bactéries du tube digestif, étude que nous rapporterons ultérieurement

Plus récemment, des auteurs Tchèques Knoteck

et Schmidt étudient en 1964 de nombreux cas de Methbinémies. Chez des enfants alimentés avec des laits secs coupés avec l'eau de la région de Prague dont la concentration en nitrates est précisé dans 1 cas seulement (50 mg/l) alors que les auteurs font état de 314 cas observés de 1948 à 1960 dans toute la Tchécoslovaquie. Pour la seule région de Prague, ils ont observés 115 cas de Methb. pour un total de 5800 enfants nés de 1953 à 1962, soit 2 % avec 69 cas sévères (60 %) dont 10 morts (8 %) 46 cas légers (40 %).

Pour ces auteurs tchèques, l'eau est responsable par son taux élevé de nitrates, mais les laits secs contribuent à l'apparition de la maladie car ils contiennent des spores de B. Subtilis, germe nitrifiant.

Nous en reparlerons plus loin.

B - Les eaux de canalisation urbaine

Les eaux de canalisation urbaine ont été considérées comme responsables dans certaines observations.

a) Aussannaire et ses collaborateurs (7) en ont rapportés 11 cas chez des enfants venant tous d'un même établissement de la région parisienne, tous avaient un régime à la soupe de carottes, certains avaient de la diarrhée. L'eau de canalisation urbaine lors d'un 1er dosage avait un taux de nitrites élevé, 4 mg/l alors que la "tolérance maximale est fixée à 0,100 mg/l". Les dosages ont également montré des taux de nitrates variant de 33 à 40 mg/l que les auteurs considèrent comme trop élevés, se réferant à une circulaire ministérielle selon laquelle une teneur supérieure à 10 mg/l est "susceptible de provoquer des troubles chez les nourrissons".

Il convient de noter que tous ces enfants venant d'un même établissement recevaient dans les jours précédant leur hospitalisation de la soupe de carottes préparée de façon domestique. Dans 2 cas, cette soupe fut faite à l'eau minérale à cause des intoxications antérieures ; malgré cette précaution une Méthbinémie apparut, elle fut attribuée à l'apport nocturne et clandestin d'eau sucrée (eau urbaine) par les mères.

La recherche des nitrates et des nitrites dans aucun de ces cas n'avait été faite dans la soupe de carottes elle-même, mais seulement dans l'eau de cuisson.

b) Verger (108) (109) et collaborateurs ont publié à Bordeaux des cas identiques.

Dans les 2 observations rapportées dans la thèse de Merlio (69), il s'agissait de nourrissons tous 2 agés de 1 mois, traités pour des troubles digestifs et mis à la soupe de carottes depuis la veille, pour le 1 er, et depuis 4 jours pour le 2ème.
Le dosage des nitrates dans l'eau de canalisation fait à posteriori s'élevait à des taux variables 30 et 6 mg/l dans la 1ère observ., dans la 2ème, il n'y avait pas de nitrates dans l'eau 0,03 mg/l de nitrites.

c) En 1965, Vigil (111) et collaborateurs décrivent un cas analogue. Ils étudient avec beaucoup de soins les taux de nitrates des différentes sources alimentant la ville en eau potable. Deux de ces sources avaient en février 1961 respectivement 35 et 40 mg/l. En septembre 1961, 40 et 44 mg/l, en avril 1962, 50 mg/l. Ce taux étant supérieur au taux maximum de nitrates dans l'eau potable fixée à 45 mg/l par le Public Health Service, le conseil

d'hygiène local avait alors averti le conseil municipal et les médecins du danger d'employer cette eau pour préparer la nourriture des enfants.

La mère de l'enfant était récemment installée dans cette ville et trouvait que l'eau "était mauvaise" parce que, lors de l'ébullition, il subsistait un dépot sur les ustensiles de cuisine. Pour cette raison elle faisait bouillir l'eau plus longtemps. L'enfant, âgé de 4 semaines, recevait 1/2 lait sec, 1/2 eau bouillie. L'eau du robinet contenait 63 mg/l de NO_3, l'eau de cuisson 73 mg/l de nitrates. La recherche des nitrites ne fut pas faite. Le taux élevé de nitrates avant ébullition s'est trouvé augmenté par l'évaporation. Par la suite, la mère a utilisé de l'eau distillée et l'enfant n'a pas rechuté.

L'enquête d'hygiène a montré que la nappe aquifère de cette ville était facilement contaminée par des substances venant de la surface : pollution chimique détergents synthétiques, nitrates, chlorites, chlorates et parfois des herbicides avaient été retrouvés dans cette eau.

2°) LES ALIMENTS

a) Les épinards semblent être une cause fréquente de méthémoglobinémie dans les pays d'outre-Rhin. De telles intoxications furent observées à Hambourg, Berlin, Cologne, Bethel, et Kiel ; voici deux cas rapportés par Claus Simon (100) :

1er cas : "un enfant de 4 mois présente une cyanose aigue avec agitation, tachycardie, 1 h. après avoir mangé des épinards. Il est hospitalisé, on effectue un lavage d'estomac ramenant une importante quantité d'épinards. Le sang

était de couleur brun chocolat et contient de la Methglobine. Un examen des restes de la purée d'épinard permet de déceler un taux de 64 mg % de nitrites de sodium. L'enfant guérit spontanément. La mère avait fait cuire une assez grande quantité d'épinards frais 3 jours auparavant, pendant ces 3 j., l'enfant avait mangé cette purée à un repas. Cette purée était conservée dans une marmitte à température d'appartement ; la maladie ne se déclara qu'à la suite du 3 ème repas.

2ème cas : un bébé de 2 mois présente une cyanose 45' après avoir mangé des épinards que sa mère avait préparés la veille et conservés au frigidaire.
Le taux de Methb. était de 55 %, guérison par Bleu de méthylène, et lavage d'estomac. Deux jours après, des épinards furent achetés chez le même commerçant ils contenaient 218 mg de nitrites. De même les restes d'épinards éliminés par lavage d'estomac contenaient eux aussi des nitrites

Dans un autre cas, il s'agissait d'épinards congelés contenant beaucoup de bactéries, qui avaient été conservés après décongélation à température d'appartement, (facilitant ainsi la réduction des nitrates en nitrites du fait de la pullulation microbienne).

Une enquête agronomique montra un taux très élevé de nitrates dans les feuilles d'épinards, conséquence d'un amendement excessif pour cette plante à croissance rapide, qui n'avait pas eu le temps d'utiliser la quantité d'azote en excès. Cependant, même dans les épinards normalement amendés, il peut toujours apparaitre une grande quantité de nitrates.

Dans les conditions défavorables, c'est à dire :

- si les épinards contiennent beaucoup de bactéries.

- s'ils sont conservés un certain temps à la chaleur ou réchauffés à plusieurs reprises, ce qui favorise la pullulation microbienne.

Il peut déjà se former assez de nitrites pour faire apparaitre des signes d'intoxication.

Il a été signalé également des cas de Methb. par la salade.

b) Le premier cas de Methbinémie attribuée à la soupe de carottes fut observé à l'hopital de Caen dans le service du Pr Villey (112). En voici ici l'observation :

"Le 30 janvier 1968, est adressé à l'hôpital de Caen l'enfant Eric pour cyanose intense d'apparition brutale. Depuis la veille, il avait de la diarrhée, recevait de la soupe de carottes ; sa coloration avait été normale toute la journée et c'est brusquement vers 19 h. que la mère est alarmée par la teinte grisâtre de l'enfant qui bleuit lors des cris.

Lorsqu'il est vu 1 h. plus tard à l'hôpital, la cyanose est intense, diffuse à tout le corps, donnant à la peau et aux muqueuses un aspect ardoisé foncé. Cette coloration inquiétante contraste avec la conservation de l'état général . il est agité mais son cri est vigoureux, il n'y a pas de polypnée, l'examen pulmonaire est normal, de même que l'examen cardiaque. La radioscopie est normale et le diagnostic de cyanose est évoqué devant l'intensité de la cyanose, l'absence de signe cardiaque et respiratoire. Une intoxication oxycarbonée est suspectée,

l'enfant ayant couché tout l'après-midi près de la cuisinière à fuel, mais dès le prélèvement de sang, couleur chocolat, le diagnostic de méthbinémie est évoqué, confirmé par le dosage de Methglobine : 50 %, la cyanose disparaissant progressivement. Quelques heures après, sa coloration est normale, il restera hospitalisé 8 j. pour la diarrhée qui avait motivé le régime à la soupe de carottes, régime auquel il est maintenu à l'hopital sans qu'il y ait de rechute.

Dans ce cas, les examens complémentaires à la recherche d'une cause toxique exogène autre que la carotte s'averèrent négatifs :

- pas de médicaments toxiques
- pas d'intoxication par produits industriels (colorants en particulier)
- l'eau de ville analysée ne contenait ni nitrates, ni nitrites, ni hypochlorites, ni même chlorates parfois méthémoglobinisants.

Par contre, dans la soupe de carottes préparée par la mère, les mêmes recherches furent faites, révélant la présence de nitrates en grande quantité et l'absence de nitrites. Les mêmes examens faits dans la soupe de carottes de l'hopital furent négatifs.

Les auteurs concluent : "la cause doit donc être la présence de nitrates dans les carottes, apportés sans doute par les engrais, les nitrates étant transformés en nitrites dans l'intestin de l'enfant par les bactéries, surtout colibacilles".

3°) L'hypothèse de METHEMOGLOBINEMIES AUTOTOXIQUES ENDOGENES ACQUISES fut soulevée par Fandre (36) et ses collaborateurs. Ces auteurs ont publiés 10 cas

de Méth.binémies chez des enfants dont l'âge s'échelonnait de 10 jours à 3 mois 1/2, observations qui ont fait l'objet de la thèse de Bergel (10).

Tous ces enfants avaient en commun de venir d'un même établissement, la maternité de Reims, et avaient tous une coproculture positive avec présence d'Escherichia Coli O 127 B8

Le 1er cas concerne un enfant de 10 jours, élevé jusqu'à 8 j. au lait Nestlé concentré dilué à l'eau d'Evian, n'ayant posé jusque-là aucun problème. A partir du 9ème j. diarrhée. Au 10ème J., apparition d'une cyanose qui fait suspecter une cardiopathie, l'enfant est hospitalisé.

Le tableau est dominé par la cyanose généralisée à tout le corps, la déshydratation est modérée." La Meth. binémie est à 59 %, l'évolution sous traitement (Bleu de Méthylène et Vit. C) est rapidement favorable

2ème cas.: il s'agit d'un enfant de 26 j. (alimenté à l'Alété + Evian) sans autre antécédent particulier, chez qui sont apparus une baisse de l'appétit, des vomissements et des selles molles, puis une cyanose qui motive l'hospitalisation. La Meth.binémie est à 45 %, baissant rapidement à 19 % après Bl. de Méthylène. Néanmoins, 4 j. après réapparition de la cyanose avec Meth.binémie à 43 % (dans l'intervalle le régime n'a pas été précisé) à nouveau, une injection de B.M. fait disparaître la cyanose.

3ème cas : enfant de 1 mois en bon état général (nourri au Lémiel + évian) hospitalisé pour cyanose généralisée, prédominante aux lèvres, avec déshydratation modérée. La Meth.binémie est à 53 %, regresse sous B M. et Vit C et l'enfant sort 6 j. après en excellent état.

4ème cas.: concerne un enfant de 3 semaines (élevé au lait

Nido 1/2 écrémé + évian) hospitalisé pour cyanose. L'examen montrait des signes de déshydratation modérée l'aspect des selles fait pratiquer une coproculture et entraine la mise au régime soupe de carottes. Les troubles régressent, y compris la cyanose, et l'enfant quitte l'hopital mais rechute 15 j. après, la Méth.binémie est cette fois dosée, atteint 19 % (dans l'intervalle, l'enfant avait un régime normal, nido 1/2 écrémé). Après injection de B. M., la cyanose disparait. La coproculture étant toujours positive, un traitement antibiotique fait tout rentrer dans l'ordre.

5ème cas : enfant de 2 mois admis pour déshydratation modérée, secondaire à des troubles digestifs (selles liquides) mis à la soupe de carottes pendant 4 j. (avec Gardenal et Ganidan), le 5ème jour après l'hospitalisation cyanose importante, généralisée avec Méthémoglobinémie à 21 %. La coproculture montre la présence d'un colibacille "n'appartenant pas aux espèces pathogènes connus". (au 9ème j., elle révèle la présence d'Escherichia coli 0127.B8). Après traitement par Bleu de Méthylène, guérison rapide.

6ème observation : enfant de 23 j. (gloria + evian) hospitalisé pour vomissements (les selles sont belles) déshydratation modérée et lègère cyanose. Le bébé buvait mal, est mis sous perfusion avec adjonction d'antibiotiques. 2 jours après son admission (il n'est pas précisé si l'enfant était toujours sous perfusion ou si l'alimentation per os avait été reprise), apparition de cyanose. La Meth. binémie est à 25 %, après traitement (B.M. et Vit. C) la guérison est rapidement obtenue.

Dans le 7ème cas; il s'agit d'un enfant de 3 mois 1/2 qui, dans les jours précédant l'hospitalisation avait des vomissements et de la diarrhée. A son admission la déshydratation modérée associée à de la diarrhée le fait mettre sous

perfusion avec antibiothérapie. Cependant, les coprocultures restent positives, et on note l'apparition progressive d'une cyanose. La Meth.binémie à 34 % disparait sous traitement B.M. et Vit. C, mais une rechute se produit le lendemain (régime dans l'intervalle non précisé) la Méth. binémie atteint 40 %. Après un nouveau traitement au B.M. et Vit. C, la cyanose disparait, la coproculture restera encore positive pendant 5 jours.

8ème cas : enfant de 3 semaines atteint de vomissements et selles semi-liquides, hospitalisé pour cyanose et déshydratation modérée. La Méth.binémie est à 22 % traitée par B.M. et mise à la soupe de carottes + Kamycine, sans incident.

9ème cas : Il s'agit également d'un enfant de 3 semaines présentant les mêmes antécédents et les mêmes symptômes. La Meth.binémie est 25 %. Traité par Vit C, tout regresse rapidement.

Enfin, le 10ème cas, enfant de 3 semaines hospitalisé pour déshydratation modérée secondaire à des troubles digestifs (selles semi-liquide). Mise à la soupe de carottes, apparition de cyanose dans la nuit qui suit ce changement de régime. Traité par B.M. et Vit. C. La cyanose persistant encore par la suite, (régime non précisé dans l'intervalle) une reprise du traitement par le B.M. et Vit. C est nécessaire pour obtenir la guérison.

Les auteurs expliquent ces Meth.binémies par la formation de nitrites dans le milieu intestinal, nitrites produits par tous les germes de la Famille Entérobactéries. "Ici, les nitrites seraient fabriqués à partir de molécules protéiques dans des conditions spéciales qui semblent tenir à l'apparition de caractères biochimiques

particuliers à cette souche isolé au cours de notre épidémie".

Dans la thèse de Berger, il n'est pas fait état de recherche de nitrates dans l'eau utilisée pour l'alimentation de ces enfants.

4°) Enfin, des METHEMOGLOBINEMIES DU CAUSE INCONNUE ont été récemment publiées lors des Journées Parisiennes de Pediatrie de 1969. Les 4 observations rapportées concernent des nourrissons de petit poids de naissance (inférieur à 2,500 Kg.) d'age inférieur à 1 mois 1/2 chez qui furent observés en cours d'hospitalisation pour diarrhée d'enfants atteint lors de leur séjour à l'hopital de Methémoglobinémie.

- 1 cas : 33 jours, hospitalisé pour vomissements puis diarrhée. Traité par perfusion, apparition de cyanose le lendemain alors que les troubles digestifs regressent (selle moulée), contrastant avec le bon état général. Méth.binémie à 28 %.

- 2 cas : 23 jours, admise pour vomissements et diarrhée. Perfusion pendant 3 jours au 6ème jour, alors que l'enfant est bien hydraté, sans diarrhée, apparition de cyanose ardoisée typique. Meth.binémie à 38 %. (du 3 au 6ème jour, régime non précisé).

- 3 cas : jumeau de 22 jours : hospitalisé pour déshydratation secondaire à des vomissements et de la diarrhée. Après 2 j. de perfusion, la diarrhée a disparu, 8 jours après l'admission, les selles étant normales, la courbe de poids ascendante, le régime fait de lait préparé à la soupe de carottes, apparition de la cyanose. Meth.binémie à 27 % rapidement regressive sous traitement.

- 4 cas : jumeau de 35 jours, admis pour déshydratation modérée secondaire à des vomissements et de la diarrhée et pour cyanose intense, ardoisée. La meth.binémie est à 28 % mais sous perfusion, l'état de l'enfant s'améliorant en quelques heures, aucun traitement de la Meth.binémie n'est entrepris. Au 12ème j. de l'hospitalisation alors que l'enfant allait parfaitement bien, sans diarrhée, la cyanose reparait Méth.binémie à 20 % qui diminue progressivement les jours suivants. (régime entre les 2 épisodes non précisé).

Le régime de l'un de ces enfants, seul cas où il est précisé, était fait de lait avec de la soupe de carottes.

Les coprocultures de ces enfants ont montré dans 2 cas du Coli III B4 dans un cas Klebsiella pneumoniae, dans un cas l'absence de germe.

L'eau ne pouvait être responsable puisqu'il s'agissait d'eau du commerce faiblement minéralisée.

Les auteurs ont éliminé une cause toxique et concluent que la diarrhée paraît être l'élément déclanchant de ces Methb, les facteurs favorisant, étant l'hémoglobine foetale élevée et le taux bas de la diaphorase, et que, en définitive, la cause de ces Méthémoglobinémies ne peut être précisée et demeure indéterminée. Dans leur conclusion, les auteurs écrivent "ces quelques observations rappellent la possibilité de voir apparaitre une méthémoglobinémie, de mécanisme inconnu, au cours des diarrhées du prématuré et du jeune nourrisson".

ETUDES EXPERIMENTALES

I°) FRAGILITE DU NOURRISSON A LA METHEMOGLOBINEMIE.

Cette fragilité du nourrisson de moins de 3 mois vis-à-vis des toxiques méthémoglobinisants et particulièrement des nitrates a toujours été remarquée.

Elle tient à 2 facteurs essentiels :

- l'hémoglobine foetale alcalino-résistante qui est présente dans une proportion de 80 % à la naissance et reste encore très élevée (50 %) au 2ème, 3ème mois, s'est avérée in-vitro plus sensible à l'action du nitrite de soude que l'hémoglobine de l'adulte ainsi que l'ont montré les recherches expérimentales de Lecks et collaborateurs (63).

A partir de ces faits, Pellegrini et Mazzéo (75) ont attribué à l'hémoglobine foetale un rôle capital dans le mécanisme pathogénique de la Méthémoglobinémie acquise du nourrisson dont nous rappelons les taux en fonction de l'âge :

- à la naissance	: 80 % d'hémoglobine	20% d'HbA
- à 2, 3 mois	: 50 %	50 %
- à 6 mois	: 5 %	95 %
- à 12 mois	: 2 %	98 %
- à l'age adulte	: 1 %	99 %

- l'apparition de la Méthémoglobinémie peut encore être favorisée sur ce terrain particulier par l'existence d'une immaturité enzymatique transitoire portant sur le système $NADPH_2$, par insuffisance en diaphorase.

2°) ORIGINE DES NITRITES :

a) Cornblath et Hartmann (32) ont fait une étude expérimentale de ces intoxication par nitrites :
ils ont donné à 4 nourrissons normaux, agés de 2 jours à 6 mois des doses de nitrates de 50 puis 100 mg/Kg/j, pendant plusieurs jours, le taux de Méthémoglobine n'a quère dépassé la limite supérieure de la normale (7 % dans un cas).

Par contre, chez des enfants en convalescence de Méthémoglobinémie, des doses de 100 mg/Kg/j. provoquent une Méthémoglobinémie dont le taux le plus élevé atteint 11 %.

Ils concluent que des facteurs, autres que la quantité d'ions NO_3 ingérés, interviennent dans l'apparition de ces Méthémoglobinémies.

Ces auteurs alors étudient le rôle des bactéries du tube digestif des nourrissons et des bactéries contenues dans l'eau de puits (eau de puits : Aerobacter, aerogenes, escherichia, freundii, ...). Tous ces germes sont capables de transformer les nitrates en nitrites.

Ils notent en outre la faible acidité du suc gastrique des nourrissons malades dont le pH est supérieur à 4, suc gastrique dans lequel ils ont trouvé streptocoque, aérobacter, staphylocoque, colibacille.

En culture, les germes du tube digestif et ceux contenus dans l'eau de puits ne se développent que dans un milieu dont pH est supérieur à 4. Aucun germe ne pousse dans un milieu de pH 4.

Ils en concluent que seuls, les enfants ayant un pH gastrique peu acide risquent d'être intoxiqués, puisque la pullulation microbienne peut se faire provoquant la formation de nitrites à partir de nitrates dans la partie haute du tube digestif

A la suite de ces constatations, ils ont pratiqué des expériences complémentaires :

- chez un enfant ayant présenté une Méthémoglobinémie à l eau de puits, ils donnent un régime d'acide lactique et d'eau nitratée ; la Méthémoglobinémie ne se reproduit pas, ce qui confirme l'influence du pH gastrique.

- chez un enfant porteur d'une colostomie, l'ingestion de 600 mg de nitrates n'entraine pas de Méthémoglobinémie, mais 200 mg de nitrates introduits par la colostomie entraine une Méthémoglobinémie.

Ainsi, normalement l'acidité de l'estomac contribue à l'asepsie de la partie haute du grêle et en fait un mauvais milieu de cultures pour les bactéries nitrifiantes qui y sont peu nombreuses. Les nitrates sont donc absorbés sous forme de nitrates, non toxiques ; par contre, s'ils parviennent au niveau du grêle terminal et du colon où les bactéries sont abondantes, lors de troubles digestifs par exemple, la transformation des nitrates en nitrites toxiques peut entrainer l'apparition de Méthémoglobinémie.

Cette hypothèse est à rapprocher :

- du fait que les accidents les plus graves, lors de l'utilisation du sous-nitrate de Bismuth en radiologie, survenaient lors des lavements barytés beaucoup plus que lors des radiographies d'estomac.

En conclusion de son étude expérimentale, Cornblath conclut :

- seuls, les enfants qui ont un pH gastrique supérieur à 4 et des bactéries réduisant les nitrates en nitrites dans la partie haute du tractus gastro-intestinal sont susceptibles de faire une Méthémoglobinémie, après l'ingestion d'eau riche en nitrates.

- si les nitrates sont introduits dans le colon, la Méthémoglobinémie apparait rapidement.
- la prévention de la Méthémoglobinémie peut se faire en ajoutant de l'acide lactique (à concentration de 0,5 à 1 %) au régime afin d'inhiber le développement des bactéries dans le tractus gastro-intestinal supérieur. Cette prévention serait aussi efficace que la suppression de l'ingestion de nitrates.

b) Dans le cadre des Méthémoglobinémie acquises par ingestion d'eau riche en nitrates, il convient de signaler l'intéressante publication des tchèques, Knoteck Z et Schmidt P (52)

Ces auteurs se sont attachés à rechercher les causes des Méthémoglobinémies très fréquentes dans certaines régions où l'eau avait une concentration élevée en nitrates. Ils ont mis en évidence que l'adjonction de lait sec à ces eaux riches en nitrates entrainait des Méthémoglobinémies, ce qui ne se produisait pas avec du Babeurre ("Butter-Milk").

Une étude bactériologique de ces laits secs montrait en effet qu'ils contenaient des spores de germes du groupe de B. Subtilis, bacille qui réduit intensément les nitrates en nitrites. In vitro, pour que la réduction se fasse, il est nécessaire que les germes prolifèrent au moins 10 heures, la formation commence à la 8ème heure, à la 16ème heure après incubation, le taux des nitrites atteint son maximum.

Les auteurs disent avoir démontré que le phénomène est identique in vitro et in vivo, lors d'expériences sur des rats et des veaux nouveaux-nés. Le dosage des nitrites dans le sang des jeunes rats et des jeunes veaux

montre une ascension plus précoce qu'in vitro, ascension suivie d'une augmentation de la Méthémoglobinémie.

Ces bactéries qui augmentent par incubation dans les laits entiers, écrémés et acidifiés, ne se développaient pas dans le babeurre. Celui-ci comporte, par contre, un B. Lactis, lequel exerce un effet antibiotique et est capable de prévenir la croissance des microorganismes sporulants.

A l'appui de ces faits, les auteurs rapportent diverses observations et expériences :
- ils remarquent en outre, le rôle de l'age.

1°) Chez 112 enfants de 0 à 3 mois, la Méthémoglobinémie est élevée dans 58 cas, soit 52 %

2°) Chez 138 enfants agés de 3 à 12 mois, taux élevé de Méthémoglobinémie dans 18 cas, soit 13 %.

3°) Chez 78 enfants après 12 mois, Méthémoglobinémie normale.

Tous ces enfants avaient des laits secs contenant du B. Subtilis, qu'il n'est pas possible de supprimer sans altérer ces laits.
Aucun n'avait de Babeurre et, comme ils l'ont prouvé, le babeurre évite la réduction des nitrates en nitrites.

- chez 2 enfants atteints de sévères anomalies du système nerveux, les auteurs étudient les variations de la Méthémoglobinémie en fonction de l'alimentation et d'un apport de NO_3NA :

- 1er cas : au lait sec, la Méthémoglobinémie est à 2,11 % (taux physiologique)
  1er jour : il recoit 500 mg de NO_3NA dans du thé ; la méthémoglobinémie est à 3,8 % à la

6ème heure, normale à la 12ème heure.

2ème jour même régime : méthémoglobinémie 5 % à la 6ème heure, normale à la 12 ème heure, puis pendant 3 jours, babeurre et NO_3NA : pas d'augmentation de la Méthémoglobinémie.

2ème cas : l'ingestion de 200 mg de NO_3NA et de babeurre ne provoque pas de Méthémoglobinémie.

- Chez un enfant hospitalisé pour une Méthémoglobinémie, après un régime comportant lait sec écrémé dilué dans de l'eau riche en nitrates (+ de 50 mg/l) le régime institué fut le babeurre. Par la suite, (ce cas est examiné par les auteurs a posteriori) l'enfant continuera le régime au babeurre mais coupé avec de l'eau gazeuse qui contenait des taux de nitrates beaucoup plus élevé. (140 mg par litre). Cependant, il n'y eut pas de rechute de la Méthémoglobinémie.

En conclusion de ce travail ; les auteurs tchèques pensent que les microorganismes du genre B. Subtilis introduit dans le tractus digestif presque en culture pure lors de l'ingestion des laits secs sont capables de réduire les nitrates en nitrites. Le développement de ces bactéries n'est pas prévenu quand le lait est dilué directement avant l'alimentation de l'enfant. Leur pullulation peut se faire pendant la digestion et les nitrites ainsi formés et absorbés sont à l'origine des Méthémoglobinémies.

La découverte de l'effet préventif du lait babeurre est importante, ils pensent que cela est dû à l'effet antibiotique des germes de fermentation lactique que ce lait contient et que son emploi peut permettre une prévention des Méthémoglobinémie car en pratique, les eaux

riches en nitrates ne peuvent être remplacées dans leur pays.

c) Les cas rémois (Fandre) (36)

Dans sa thèse, consacrée à ces cas, Bergel rapporte deux types d'expériences ; la première montrant la capacité de la souche Escherichia Coli 0127 B8 à transformer les nitrates en nitrites.

La seconde expérience essaie de mettre en évidence la formation directe de nitrites à partir de protéines, dans certains milieux non enrichis en nitrates, par la souche O 127 B8. Le milieu, de l'eau peptonée, est ensemencé à 37°, d'une part par une souche de collection, d'autre part par la souche pathogène de l'épidémie. Après incubation, des prélèvements sont effectués toutes les 1/2 heure

- dans le 1er cas, vers la 3ème heure, il y a un taux très faible de nitrites qui ont disparu 1 heure après.

- dans le 2ème cas, la concentration en nitrites est multipliée par 6, et les nitrites persistent 6 à 8 heures dans ce milieu avant de disparaître.

Les auteurs posent alors le problème sans conclure : existe-t-il des germes capables dans des conditions spéciales de produire des nitrites à partir de molécules protéiques.

Ces expériences n'ont pas été, à notre connaissance vérifiées depuis lors et la flore microbienne du tube digestif de l'homme n'est pas connue, posséder une telle propriété.

Ce sont les germes tellutiques (nitrobacter, nitrosomonas)

qui sont capables, en présence d'oxygène, de transformer les protéines en nitrates, nitrites et même en azote, contribuant à la putréfaction des matières organiques du sol.

d) En pathologie animale, les méthémoglobinémies sont connues chez les jeunes animaux elles ont été étudiées dans la thèse de médecine vétérinaire de Seynave (96). Les toxiques en cause peuvent être les chlorates utilisés en agriculture pour détruire les mauvaises herbes, qui sont dangereux pour les jeunes animaux qu'on fait paître sur les prairies traitées.

Les nitrates et les nitrites peuvent être aussi en cause quand certaines plantes en contiennent des doses tropélevées par exemple le foin d'avoine peut être toxique car riche en nitrates. De même, la menthe sauvage d'australie fait des ravages dans certains troupeaux de moutons d'australie, car elle est très riche en nitrates.

Les betteraves sont réputées être très riches en nitrates, surtout dans la tige et le collet. Dans certaines régions, où l'on donne aux bovins la tige et le collet des betteraves, les Méthémoglobinémie ne sont pas rares.

e) Les taux toxiques :

Expérimentalement, comme nous l'avons vu, les taux toxiques de nitrates chez l'homme sont très variables. Cela tient aux circonstances favorisantes qui doivent être réunies pour que se fasse la réduction des nitrates en nitrites. Chez l'animal, il semble qu'il en soit de même.

Les principales études sont celles de Ferrant (39)
Pour cet auteur, dans le sang, le taux normal de

nitrites serait de 0,5 à 29 pour 100 cc. In vitro, pour obtenir 20 % de méthémoglobine, il faut 6 mg de NO_2 pour 100 cc de sang. Le glucose réagit avec les nitrites et les fait disparaitre du sang, il est impossible de mettre les nitrites en évidence en cas d'Hyperglycémie.

Le taux limite admis en France est indiqué par la circulaire ministérielle du 15 mars 1962 : "Bien que pour les eaux d'adduction collective aucune limite de concentration n'ait été fixée, en ce qui concerne les nitrates, il devra être tenu compte du fait qu'une teneur supérieure à 10 mg/l est susceptible de provoquer des troubles notamment chez les nourrissons".

Pour les eaux de table, par contre, il y a une obligation légale, le taux maximum autorisé est de 10 mg.

Il faut signaler que ce taux de 10 mg est exprimé en azote, alors qu'aux Etats Unis le taux admis est de 45 mg/l exprimé en ions NO_3 ce qui est presque équivalent puisque N = 14, NO_3^- = 68, le facteur de correction doit donc être :

$$\frac{NO_3}{N} = 4,4$$

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Jean Claude L. âgé de 45 jours (PN inconnu Accouchement à terme) entre dans le service le 3-2-1968 pour cyanose généralisée apparue le 2 février brutalement (sans cardiopathie, ni pneumopathie, ni signes de déshydratation). L'examen clinique est strictement normal. A la ponction, le sang est couleur chocolat la méthémoglobinémie à 40 %. Evolution favorable sous traitement : vitamine C (250 mg.) L'enfant présentait depuis l'âge de quinze jours des troubles digestifs avec le Nestlé sucré et l'Eledon et recevait depuis cet age de la soupe de carottes.

En dehors de la Talidine (qui ne traverse pas la barrière intestinale) pendant quelques jours fin janvier, on ne retrouve aucune autre prise médicamenteuse.

Quelques heures avant l'apparition de la cyanose,l'enfant avait pris de la soupe de carottes faite avec des carottes achetées en sachet de plastique dont certaines très altérées, pales et molles, avaient été jetées.

Examens complémentaires :
pas de coproculture.
(2 NG.FS. dans les jours qui suivent, normales)

Absence de renseignements précis sur la confection de la soupe de carottes. (à noter que la famille demeurant dans un bidonville,le manque de confort pourrait être à l'origine d'une souillure de la soupe.)

Au total : Méthémoglobinémie chez un nourrisson de 45 jours à la soupe de carottes depuis 1 mois pour "intolérance" au lait (soupe additionnée d'éledon, de sucre et de beurre).

OBSERVATION II

Aldo A... âgé de 38 jours (PN : inconnu)
entre dans le service le 4-5-1968 pour cyanose généralisée, d'apparition brutale 15 minutes après l'ingestion d'un biberon de soupe de carottes.

A l'examen, discordance entre le bon état clinique (bon cri, bonne gesticulation) l'absence de signes cardio-vasculaires,(il existe cependant une tachycardie à 200) et l'intensité de la cyanose.

Etant donné la notion d'un poele à charbon dans la pièce où l'enfant dormait on demande un dosage de la carboxyhémoglobine (qui reviendra négatif) et de la méthémoglobinémie : positif à 35 %.

L'enfant était à la carotte depuis 2 jours pour vomissements, la cyanose est apparue le deuxième jour alors que du lait avait déjà été ajouté à la soupe de carottes (Guiguolac)

Pas de traitement médicamenteux dans les jours précédents (si ce n'est un suppositoire d'Algotropyl 4 jours auparavant)

Les carottes utilisées étaient de belle apparence, achetées sous sachet plastique.

Examens complémentaires :

Coproculture : flore microbienne très pauvre, constituée de très rares cocci gram + et de rares bacilles gram -
cultures : stériles

Recherche de nitrates dans les eaux de cuisson : traces de nitrites : +

Au total, méthémoglobinémie chez un enfant de 38 jours à la soupe de carottes depuis 2 jours avec réintroduction du lait, mais traces de nitrates dans l'eau de cuisson et présence de nitrites dans cette eau.

OBSERVATION III

Valérie S... âgée de 4 mois et 6 jours (PN : 2,800) entre dans le service le 26-10-1968 pour cyanose des lèvres et des extrémités découverte par la mère le matin au réveil.

A l'examen, il s'agit d'une enfant hypotrophique (3,870 à 4 mois) sans signe cardio-pulmonaire, il existait à son admission une tachycardie (non précisée).
Sous traitement (bleu de méthylène 8 mg., vitamine C 100 mg. et oxygénothérapie) l'évolution sera favorable.

Depuis 2 mois, le régime comportait de la soupe de carottes avec, semble-t-il, seulement adjonction de farine (ceci expliquerait l'hypotrophie, l'enfant avait été au début de son existence, nourrie au sein puis mise à la carotte pour une raison non précisée. L'interrogatoire n'a malheureusement pas pu être approfondi).

Pas de prise médicamenteuse pouvant être à l'origine de la cyanose.

Examens complémentaires :

Pas de coproculture

Etude de la flore microbienne de carottes suspectes :

- présence d'une flore bactérienne abondante et polymorphe, mais constituée pour sa plus grande part de bacilles à gram négatif appartenant à la famille des Entérobactéries et identifiés comme appartenant aux espèces Escherichia coli et Enterobacter alvéi (Hafnia)
  de rares bacilles à gram positif aérobies appartenant au genre Bacillus et de très rares cocci à gram positif.

- la recherche des éléments mycéliens a montré la présence de 2 types de levures dont les caractères n'évoquent pas ceux rencontrés habituellement en Mycologie médicale. La recherche du Candida Albicans est en particulier négative.

En conclusion, et pour placer cette étude dans le contexte bioclinique, il faut retenir :

- une flore largement prédominante d'entérobactéries Escherichia coli et Entérobactéries entérobacter alvéi
- lesquelles sont justement douées d'un pouvoir réducteur marqué des nitrates (présence de nitrites après 24 heures de culture dans un milieu contenant 0,1 mg de NO_3K)

En fait, seul ce dernier point est intéressant pour notre étude, puisque l'ébullition nécessaire à la cuisson de la soupe de carottes ne permet pas aux Entérobactéries ni à d'autres germes de survivre.

Les carottes qui avaient servi à la confection de la soupe de carottes dans le cas de cette observation avaient été décrites par le père comme blanches et moisies.

Au total :

Méthémoglobinémie chez une enfant de 4 mois et 27 jours, hypotrophique, à la soupe de carottes depuis 2 mois (sans apport de lait).

OBSERVATION IV

Jérome M... âgé de 4 mois et 27 jours (PN : 3,200) entre dans le service le 29-11-1968 pour paleur, cyanose des lèvres et signes de déshydratation, apparus le matin.

A l'examen, on retrouve des signes de toxicose avec paleur, cyanose des extrémités et dyspnée, sans signe cardio-pulmonaire. Le dosage de la méthémoglobinémie est positif : 90 %. L'évolution sera favorable sous traitement associant Vitamine C et Bleu de Méthylène.

Depuis deux jours, régime à la soupe de carottes pour diarrhée, (avec éledon)

Pas de médicament, ni autre étiologie retrouvée.

Examens complémentaires :

Coproculture : flore microbienne peu abondante, gram - nettement plus abondante que la flore gram +.
cultures : colibacille.

Recherche de nitrites dans l'eau de cuisson :
dans la soupe de carottes toxique: +++
dans une soupe faite par la mère 7 jour après : -
la même 24 heures après : ++

Les carottes utilisées provenaient du jardin d'une voisine. Elles étaient donc fraiches et belles.
L'eau utilisée était celle de la ferme (eau javelisée, canalisation neuve)

Au total :
Méthémoglobinémie chez un enfant de 4 mois et 27 jours après régime carottes - éledon depuis 2 jours.

OBSERVATION V

Pascal A., âgé de 1 mois (PN inconnu)
entre dans le service le 22-12-1968 "malaise" au cours du biberon avec cyanose généralisée.

A l'examen, état clinique normal,-pas de cardiopathie ni pneumopathie. Le dosage de la Méthémoglobinémie est positif : 30 %. L'évolution sera favorable sous traitement au Bleu de Méthylène.

Depuis "quelques" jours, l'enfant était à la soupe de carottes pour diarrhée. Régime associé à la prise de Sultirène.

Examens complémentaires :

Pas de coproculture.

Recherche de nitrites dans la soupe de la mère :+++

La mère préparait sa soupe de carottes pour 2 jours et la conservait dans un endroit frais, n'ayant pas de réfrigérateur.

Au total :
Méthémoglobinémie chez un enfant de 1 mois à la soupe de carottes depuis "quelques" jours, soupe contenant des nitrites.

OBSERVATION VI

Philippe J... âgé de 1 mois (PN : inconnu)
entre dans le service le 27-12-1968 pour cyanose apparue brutalement depuis le matin.

A l'examen, pas de cardiopathie, quelques rales pulmonaires diffus.
Le dosage de la méthémoglobinémie est positif à 80 %. L'évolution sera favorable sous traitement associant Vitamine C et bleu de Méthylène.

L'enfant était à la soupe de carottes depuis sa naissance.

Les carottes avaient été cuites trois jours auparavant et conservées 24 heures dans un endroit frais mais pas au frigidaire, une partie avait été utilisée et le reste conservé, cette fois, au frigidaire.

Examens complémentaires :

Coproculture : flore gram + plus abondante que la flore gram - culture : staphylocoque pathogène (assez nombreuses colonies) protéus.

Recherche de nitrites dans la soupe de la mère : +++

Au total :
Méthémoglobinémie chez un enfant de 1 mois à la soupe de carottes depuis sa naissance (avec adjonction probable de lait) avec présence de nitrites dans la soupe toxique.

OBSERVATION VII

Alain M... âgé de 1 mois (PN : 3,920)
entre dans le service le 23-1-1969 pour cyanose, teint très légèrement gris la veille, cyanose très marquée, généralisée le matin au réveil.

L'examen clinique est par ailleurs normal. Le dosage de la Méthémoglobinémie est positif.

L'évolution sera favorable sous traitement au bleu de Méthylène et Vitamine C.

L'enfant était à la carotte depuis 6 jours pour "anorexie"; prise du biberon prolongée (I heure 1/2 parfois) aérophagie.
Pas de traitement en cours.

Examens complémentaires :

Coproculture : flore gram + aussi importante que la flore gram -
Cultures : Colibacilles
Protéus

Les carottes avaient été achetées en vrac. Elles avaient très belle apparence, roses et fermes, avaient été épluchées, et cuites à la Cocotte minute plus de 20' (temps de cuisson réglementaire) avec de l'eau du robinet, ensuite passées au mixer dont la partie utilisée était immédiatement lavée après usage et séchée.
La soupe était volontairement très épaisse (aérophagie) et mise après refroidissement, au frigidaire dans un récipient en Pyrex réservé à cet usage, propre mais non stérilisé.
Lors de son utilisation, elle était versée dans un biberon stérilisé au Soxhlet avec adjonction de lait.

Sa conservation n'excédait jamais plus de 12 heures lorsqu'elle était préparée le soir, la mère la faisant généralement en 2 fois par jour.

Au toal :
Méthémoglobinémie à la soupe de carottes chez un garçon de 1 mois régime suivi depuis 6 jours pour anorexie.

OBSERVATION VIII

Didier B... âgé de 15 jours (PN : 3,450)
entre dans le service le 1-2-1969 pour cyanose généralisée, apparue de façon progressive, décelée à 18 heures, nette à 21 h. avec somnolence.
L'examen clinique est normal ni cardiopathie ni pneumopathie. Le dosage de la méthémoglobinémie est positive à 55 %
Sous traitement de Bleu de Méthylène et Vitamine C, l'évolution est rapidement favorable.

L'enfant était à la carotte depuis 2 à 3 jours, ayant des selles très fréquentes avec le lait Nestlé, selles grumeleuses entrainant un érythème fessier.
Pas de prise médicamenteuse.

Examens complémentaires :
A part la méthémoglobinémie à 55 %, pas de coproculture.
Pas d'étude de la soupe de carottes.

Il s'agissait de carottes achetées en sac de plastique, elles avaient belle apparence, fermes et roses. Ayant été préparées à l'époque par une aide familiale, il n'a pu être précisé si elles avaient été épluchées ou grattées. Elles avaient été cuites dans un faitout en aluminium, à l'eau du robinet, pendant 3/4 d'heure, à 1 heure, passées au moulin à légumes préalablement lavé comme la vaisselle habituelle, et versées dans un bocal à conserve, en verre, avec couvercle, passé à l'eau bouillante.

La soupe était préparée pour la journée, le dernier biberon consommé à 6 heures le lendemain matin, la soupe étant fraiche pour le biberon de 9 h.
Lors de l'utilisation, la quantité nécessaire était versée

directement dans le biberon stérile, y était ajouté du lait en poudre et du sucre (la valeur d'un morceau).

Cette soupe était conservée dans un endroit frais pendant la journée.

A sa sortie de l'hôpital, l'enfant n'avait plus de troubles digestifs et n'a plus reçu de soupe de carottes.

Au total :
méthémoglobinémie après 2 à 3 jours de soupe de carottes pour selles plus ou moins diarrhéiques chez un garçon de 15 jours, (ayant récupéré et légèrement dépassé son poids de naissance).

OBSERVATION IX

Christophe R... âgé de 22 jours (PN : 3,330)
entre dans le service le 16-3-1969 pour cyanose généralisée apparue depuis la veille.
L'examen est normal, pas d'atteinte cardiaque ni pneumopathie.
Le dosage de méthémoglobinémie est positif à 50 %. Sous traitement de Bleu de méthylène et Vitamine C, l'évolution sera favorable

L'enfant était à la carotte depuis l'âge de 15 jours, pour vomissements.

Pas de traitement en cours.

Examens complémentaires :

Coproculture : flore gram - en équilibre avec la flore gram +

Cultures : colibacilles
protéus
staphylocoque pathogène

Recherche de germes dans la soupe toxique préparée par la famille
présence d'entérobacter.

Recherche de nitrites dans cette même soupe : +
dosage : 0,53 mg de nitrites pour 100 g. de soupe.

Les carottes utilisées avaient belle apparence (en vrac ou en sachet plastique la mère n'a pas pu préciser). Elles ont été épluchées, cuites dans une casserole à l'eau du robinet pendant 1 heure 1/2 à 2 heures, passées au mixer (lavé) dans le récipient de cuisson, puis la soupe a été versée dans un saladier (lavé normalement) recouverte d'un couvercle et conservée dans un endroit frais, en l'occurence

un renfoncement dans l'escalier.

Cette soupe était préparée pour 2 jours (lors des examens, elle datait déjà de plus de 2 jours).

Lors de son utilisation, la quantité nécessaire était prélevée à l'aide d'une louche propre et versée dans le biberon stérile, sans adjonction de lait. L'enfant était à la soupe de carottes seule, la mère ajoutait de la farine dans le dernier biberon.

Après l'intoxication, l'enfant n'a pas eu de nouveau un régime à la carotte.

Au total : méthémoglobinémie chez un enfant de 22 jours après une semaine environ de régime à la soupe de carottes (préparée dans des conditions d'hygiène défectueuses).

OBSERVATION X

Guillaume B... âgé de 2 mois (PN : 3,900)
entre dans le service le 26-4-1969 pour cyanose d'apparition progressive chez un enfant en bon état général. C'est le père qui constate le premier une légère différence de teint en retrouvant l'enfant à midi. Dans l'après midi ce sont des amis qui alertent la mère sur l'aspect grisatre de son fils, aspect qu'elle attribuait à un mauvais éclairage.

L'examen clinique de l'enfant était normal, mise à part la cyanose modérée de l'ensemble du corps. Le prélèvement de sang montrait la coloration marron chocolat et le taux de méthémoglobinémie atteignait 40 %.

Une injection de bleu de méthylène fut suffisante pour obtenir une évolution favorable.

L'enfant était à la soupe de carottes depuis 3 jours pour vomissements et selles en alternance liquides et glaireuses, ou de constipation.

Pas de prise médicamenteuse en cours.

Examens complémentaires :

Coproculture : flore gram + un peu plus abondante que la flore gram -

Cultures : Staphylocoques pathogènes
Protéus

Recherche de nitrites dans la soupe de carottes +

Il s'agissait de carottes achetées en vrac, fermes et roses. Elles avaient été épluchées et cuites dans une casserole en aluminium, à l'eau du robinet pendant 2 heures. Après avoir été passées au mixer dans le récipient de cuisson,

la soupe avait été versée dans des boîtes en plastique "tupperware" non stériles et mise au réfrigérateur après un refroidissement de 1 heure 1/2 environ

Lors de la préparation des biberons, transvasement du récipient précédent dans le biberon stérile avec adjonction de lait en poudre (Lemiel).

Cette soupe préparée le matin était conservée au frigidaire jusqu'au 1er biberon du lendemain.

Par la suite, lors de sa sortie de l'hôpital, l'enfant a gardé un régime à base de soupe de carottes jusqu'à l'âge de 5 mois sans accident. Cette fois, la mère avait suivi les consignes alors préconisées, c'est à dire une 1ère cuisson des carottes pendant 1 heure, puis elle rincait les carottes, changeait l'eau et les remettait à cuire une 2ème fois pendant 1 heure, toujours avec l'eau du robinet.

Au total :
Méthémoglobinémie chez un enfant de 2 mois au régime à la soupe de carottes depuis 3 jours.

OBSERVATION XI

Nathalie R... âgée de 21 jours (PN : 2,510 - jumelle accouchement à 7 mois 1/2)
entre dans le service le 5-2-1970 pour cyanose généralisée apparue brutalement un quart d'heure après l'ingestion du biberon.

L'examen ne révélait aucune anomalie, pas de signes cardio-pulmonaires. Le médecin signalait la possibilité d'une fausse route alimentaire, l'enfant ayant eu une régurgitation à la fin du repas.
Le dosage de la méthémoglobinémie éliminait ce diagnostic, étant positif à 35 %.
Sous traitement de bleu de méthylène et de Vitamine C, l'évolution était rapidement favorable.

L'enfant était à la soupe de carottes depuis la veille, ils s'agissait du 4ème biberon lors de l'apparition de la cyanose, pour de la diarrhée depuis 8 jours environ.
Il n'y avait pas de traitement médicamenteux en cours (mais elle avait reçu auparavant Effortil-Biolactyl)

Examens complémentaires :
Coproculture : flore gram - plus abondante que la flore gram +
Cultures : Staphylocoque pathogène
Protéus
Recherche de nitrates sur les carottes : +
de nitrites sur les carottes : -
sur la soupe de carottes faite par la mère : +
dans l'eau :
Recherche bactériologique dans la soupe suspecte : présence de Colibacille

Il s'agissait de carottes de belle apparence, fermes, achetées en vrac, elles avaient été épluchées,

mises à cuire pendant 1 heure dans un faitout émaillé en bon état à l'eau du robinet,

écrasées dans une moulinette neuve, elle-même ébouillantée avant usage.

La quantité de soupe étant suffisante, il n'y a pas eu adjonction d'eau d'Evian et la soupe, faite à 21 heures, a été répartie dans 7 biberons, eux-mêmes convenablement stérilisés dans un appareil de Soxhlet, puis placés au frigidaire.

Lors de la préparation du biberon, adjonction de 2 mesures d'Eledon par la mère qui s'occupe uniquement de faire manger l'enfant, après s'être lavée les mains et sans toucher de quelque façon que ce soit au contenu du biberon, c'est la grand-mère qui s'est toujours occupée de le changer (il n'y a donc pas possibilité de souillure microbienne du biberon avant son ingestion).

Au total :
Méthémoglobinémie à la soupe de carottes chez une petite jumelle de 21 jours, régime mis en route depuis seulement 24 heures.
Dans cette observation, les mesures d'hygiène semblaient pouvoir éliminer toute souillure exogène.

OBSERVATION XII

Catherine L...

Observation concernant une enfant traitée à la soupe de carottes pour troubles digestifs, qui avait un taux de méthémoglobinémie de 80 % (dossier égaré).

Serv.	S.	Age	Motifs d'hospit.	Autres signes	S. avant la Methb.	Régime	Autres causes.	Methémie	Tr.t
Jean-Cl.	M	45j.	C. général brutale		Tr. digestifs au lait. ?	S. de C	Talidine 10 j avt	40 %	V. C.
Aldo	M	38j.	C brutale 15' apr bib	Tac y 200	Vomiss. nts	S. de C dep2j.		35 %	V C.
Valérie.	F	4 m. 20j.	C. brutale	Tachycardie. ?	Tr. dig. ?	S. de C dep2M.		40 %	Oxyg. V. C. BdeM
Jérome.	M	4 m. 27j	C. brutale	Dyspnée	Diarrhée dep 5j	S. de C Eledon		90 %	Oxyg. V C. BdeM
Pascal	M	IM.	C. général		Diarrhée	S. de C	Sultirène	30 %	V. C. B. M.
Philippe	M	IM.	C. brutale		?	S. de C dep. N?		80 %	V C. B. M.
Alain	M	IM	C.		Anorexie	S de C dep. 6j		? +	V. C. B. M.
Didier	M	15j	C. progressive.	Somnolence	Selles Nb lait Nestlé erythè. fess.	S de C dep. 2 à 3j.		55 %	V. C. B. M.
Christophe.	M	22j	C. général progressi-ve.	Tachy. 160	Vomiss. nts	S. de C dep. 8j		50 %	V. C. B. M.
Guillaume.	M	2 m.	C. progressive.		Vomiss. nts Selles glaireuses.	S. de C dep. 4j		40 %	B. M.
Nathalie	F	21j.	C. lors du 4è bib.		Diarrhée	S. de C dep12h	Effortil Biolactyl	35 %	V. C. B. M.
Catherine.	F	?	?	?	Trbles diges ?	?		80 %	

C: cyanose

BM: bleu de Méthylène

V.C: Vitamine C.

TABLEAU DES RESULTATS D'EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Observations	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Carottes											
belles		+		+			+	+	+	+	+
altérées	+		+								
vrac				jard			+			+	+
plastique	+	+						+			
Conservation											
frais					+	+		+	+		
frigo						puis +	+			+	+
durée					2 J.	3 J.	pas + de 12h	pas + de 12h	2 J.	pas + de 12h	pas + de 12h
Adjonction											
lait	+	+	o	+	?	+?	+	+	o	+ (lémiel)	+
sucre	+	?	o					+	o		
farine									+		
Coproculture	o	stériles	o	Coli	o	Staph. path. Protéus	Coli Proteus	o	Sta. path. Coli Protéus	Sta. path. protéus	Sta;pat Protéus
Divers Ex.		traces NO_3 ds l'eau NO_2 +		eau de ferme		NO_2 ds soupe de mère			0,53 mg de NO_2 % g. de soupe et entérobacter dss de car.	NO_2 ds soupe	NO_2 ds soupe
Nitrites dans le biberon	o	o	o	+++	++	+++	o	o	+	+	+

o : examen non pratiqué.

ENQUETE AGRONOMIQUE

A la suite des nombreux cas de Méthéb. consécutives à l'ingestion de soupe de carottes, observés chez des nourrissons dont l'âge s'échelonnait de 15 jours à 4 mois et 27 jours, Monsieur le Professeur L'HIRONDEL informait le Conseil Départemental d'Hygiène du Calvados de ses constatations.

En conséquence, le Conseil Départemental de la Manche, 1 er département français (150.000 tonnes en 1969) pour la production des carottes, s'interéssait au problème sous la direction de Monsieur LEFRANCOIS, Docteur en Pharmacie, Vice-Président du Conseil Départemental d'Hygiène de la Manche, que nous remercions vivement de l'enquête qu'il a mené et des résultats qu'il a bien voulu dèjà nous confier

Les Méthb. observées ayant été attribuées à la soupe de carottes, il fallait donc s'intéresser au taux de nitrates dans la carotte, car, vraisemblablement, plus la teneur en nitrates est élevée, plus le risque de teneur élevée en nitrites est à craindre.

Or, la teneur en nitrates s'est avérée extrêmement variable, ainsi que le prouvent les contrôles effectués sur 2 lots de carottes (dont l'analyse avait été pratiquée avec un certain retard par rapport à leur récolte en raison du transport, carottes ayant subi de ce fait quelques altérations qui avaient vraisemblablement provoqué une réduction en très petite quantité des nitrates en nitrites)

1 er lot : nitrates NO_3/Kg. I mg
nitrites NO_2/Kg. 0,9 mg.

2ème lot : nitrates NO_3/Kg. 128 mg.

nitrites NO_2/Kg. 2,1 mg.

L'examen de ces résultats met en évidence :
- l'impotante différence du taux des nitrates dans ces 2 lots
- le faible écart entre les teneurs en nitrites, contrairement à ce que l'on aurait pu attendre, une partie seulement des nitrates ayant donner lieu à la formation de nitrites.

Cette première constatation amenait donc à rechercher les facteurs responsables de ces variations.

Nous étudierons successivement plusieurs incidences possibles :

1°) La nature et la quantité des engrais azotés utilisés par les cultivateurs.

En cours de culture de carottes, il est généralement employé des engrais composés des 3 éléments classiques : azote, acide phosphorique et potasse.

Avant culture, ils sont répandus sur les terres selon une quantité variable allant de zéro unité (l'unité d'azote étant de 1 Kg/hectare) à 100 unités d'azote à l'hectare, pour la grande majorité des cultivateurs.

En cours de culture, à l'époque des jeunes feuilles, un cinquième des cultivateurs ajoute en surface 60 unités supplémentaires (sous forme de nitrate de chaux, en poudrage).

2°) La nature du terrain.

pourrait également entrer dans le jeu des

incidences.

3°) En fonction de cette nature du terrain, le climat, en cours de culture, modifie dans des proportions importantes les quantités azotées qui vont être mises à la disposition des jeunes plants de carottes.

C'est ainsi, si le climat est chaud et sec, on observe une augmentation d'azote minéral dans le sol due à une poussée microbienne qui décompose l'humus. Ceci laisse entrevoir la complexité du problème ou les inconnues à dégager deviennent plus nombreuses.

4°) Enfin, il ne faut pas oublier l'influence de certains pesticides, employés pour la production des cultures, notamment ceux que l'on utilise régulièrement contre les Nématodes de la carotte (Dichloropropène)

Or, ces pesticides, inhibant partiellement les bactéries nitrifiantes du sol, devraient théoriquement entraîner une diminution d'azote nitrique libre dans le sol.

Avant d'envisager les différents examens jusqu'ici pratiqués afin d'éclaircir le problème, il faut faire un très bref résumé de la culture des carottes :
les graines sont semées en juin et la récolte se fait en Octobre. Il ne se fait qu'une récolte par an, la carotte étant un légume dont la durée de croissance est relativement longue (ceci, pour préciser que nous nous trouvons devant un problème différent de celui qui s'est posé pour la culture des épinards).

En effet, dans les 14 cas de Méthémoglobinémie rapportées par Claus Simon (100) les recherches avaient

mises en évidence l'influence nocive des engrais apportés en trop grande quantité pour la culture à croissance rapide (un mois et demi). Cette courte durée de croissance n'ayant pas permis d'utiliser la quantité d'azote en excès pour former les protéines.

Néanmoins, il convient de préciser que les résultats d'analyses effectuées sur des épinards de bonne conservation montrent des taux élevés de nitrates et l'absence de nitrites préformés dans le végétal.

En fonction de l'exposé précédent, il apparait que la teneur en nitrates doit être influencée par de nombreux facteurs, ce qui fait la complexité des recherches agronomiques, encore en cours actuellement.

Comment peut-on agir en modifiant les méthodes de culture pour abaisser la teneur des nitrates dans les carottes ?

Des contacts ont été pris avec les dirigeants et techniciens de la Coopérative maraîchère du Val-de-Saire (qui rassemblent un très grand nombre d'exploitants, un millier environ). Une enquête a été effectuée sur un très grand nombre de champs de production de carottes, les renseignements conçernant les méthodes de cultures diverses utilisées, l'emploi des engrais avec leur composition et les dates d'épandage ont été précisées .

Ainsi on disposait d'un choix d'échantillons en vue de rechercher quelle pourrait être l'influence des engrais azotés sur la teneur en nitrates des carottes récoltées.

A cet effet, une série de 5 catégories différentes d'échantillons fut prélevée, comprenant chacune 2 champs

de nature sensiblement équivalente ou furent prélevées des carottes, soit au total 10 échantillons.

Tous ces prélèvements furent amenés au Laboratoires de Monsieur COIC, Directeur du Laboratoire de Physiologie Végétale au Centre National de Recherches Agronomiques de Versailles, que nous remercions d'avoir bien voulu nous autoriser à publier les résultats de ses recherches.

Résultats en N de NO_3^- en pour mille de matière sèche.

	NO_3^-	MS % MT	Résultats en N de NO_3 en mg/Kg carottes fraîches
I			
a) (1ère année de labour après prairie	0,8	11,2	71 mg soit en NO_3 = 312 mg/Kg
b) 2ème année de labour après prairie	0,3	14,4	20 = 88
II (terre limoneuse)			
a)	0,2	14,6	13 = 57
b) après choux-fl engrais 60.60.80 pour carottes + Humanby	0,6	13	46 = 202
III			
a) épandage supplementaire d'N en juillet poudrage.	0,5	13,1	38 = 156
b) après choux de Bruxelles supp. épand. juin 10.10.10.	0,4	10,1	39 = 160
IV			
a) mauv. crois. des carottes par sécheresse	0,3	16,3	18 = 79
b) semis début juillet m^cond. que a)	0,3	11,9	25 = 110
V			
a) + épandage de N. + pesticides	0,3	14,3	21 = 92
b) pesticides	0,3	14,8	20 = 88

Humanby : fumier synthétique, azoté.
MS = matière sèche
MF = matière fraiche

Interprétation des résultats

En confrontant la désignation du terrain et les résultats analytiques concernant la teneur en nitrates, il résulte de cet examen :

1°) que les teneurs en nitrates dans les 10 lots analysés se situent entre 13 mg. et 71 mg. au Kilog. de carottes fraiches exprimés en N de NO_3 (soit 4,4 fois plus en nitrates).

2°) si on remarque une pointe de 38,39 et 46 mg. dans les catégories II b) et III a)b), il est impossible de trouver un parallélisme entre les teneurs en nitrates et les quantités utilisées d'engrais azotés pour l'ensemble des 10 lots examinés.

Il n'est pas mentionné d'apport d'engrais azoté dans le n° I a) qui révèle 71 mg au Kg teneur la plus élevé de tous les lots.

La réponse à la question que l'on se posait vient d'elle-même : dans les conditions de méthodes culturales traditionnelles utilisées par nos cultivateurs la teneur en nitrates dans les carottes n'est pas proportionnelle à la quantité d'engrais employés.

Par ailleurs, sur les lots de carottes de l'année 1969 remis à leur laboratoire, Monsieur COIC et Madame LESAINT, son chef de laboratoire, se sont mis à la recherche d'un test colorimétrique rapide dans le but de mettre en évidence la présence en plus ou moins grande quantité de nitrates dans les carottes réalisant ainsi un dosage approximatif.

Ce test pourrait avoir un très réel intérêt,

car mis au point, il pourrait permettre à certaines collectivités (services de pédiatrie des hopitaux, et cliniques) de sélectionner utilement des lots de carottes pour la diététique infantile.

Des essais analytiques qu'ils ont déjà pratiqué, il est intéressant de mentionner que sur la coupe longitudinale et axiale d'une carotte, un examen au réactif "diphénylamine dans de l'acide sulfurique concentré" révèle visuellement par coloration bleue en présence de nitrates, des différences individuelles mais aussi, ce qui parait intéressant des différences considérables entre le coeur, le parenchyme et aussi le collet de la carotte où la coloration apparait très nettement.

Au total :

Que retenir des éléments de l'enquête réunis jusqu'à présent ?

1°) La complexité des facteurs en présence, jouant chacun plus ou moins directement un rôle dans la teneur des nitrates retrouvée dans les carottes, avec, au premier plan, le rôle des engrais qui, intriqué à d'autres facteurs (terrain, climat ...) est certainement responsable pour une grande part de la teneur en nitrates des carottes, avec tous les risques de réduction de ceux-ci en nitrites, seuls toxiques pour l'enfant.

2°) La notion qu'il n'y a aucune réduction de nitrates en nitrites sur des carottes fraiches, ce qui nous amène à poser le problème de la conservation des carottes, car le rythme de transformation des nitrates en nitrites, dépend des conditions de conservation de la carotte.

3°) La condition idéale de conservation est de les garder dans la terre (autant que possible) où elles ont l'humidité nécessaire à une conservation satisfaisante.

Par contre, une cave trop humide, par exemple, entraine l'apparition de moisissures qui favorisent la transformation des nitrates en nitrites, mais en faible quantité.

Ainsi, si la préformation de nitrites est inexistante sur des carottes, sur des carottes altérées (moisissures, parasites ...) une faible teneur de nitrites peut déjà être retrouvé.

ENQUETE CHIMIQUE ET BACTERIOLOGIQUE

De Février 1968 à Janvier 1970, ces 12 méthémoglobinémies ont été observées chez des nourrissons, âgés de 15 jours à 5 mois, l'âge moyen étant de 55 jours. Le taux de Méthémoglobinémie variait de 30 à 90 %. Il n'y eut aucun cas mortel, bien que 3 enfants eussent des taux supérieurs ou égaux à 80 %.

Après le premier cas de Méthémoglobinémie à la soupe de carottes observé dans le service du Professeur Villey, ces 12 cas nous paru remarquables car les 13 enfants avaient en commun d'être au régime de soupe de carottes, et nous avons pensé que celle-ci pouvait être incriminée comme responsable de ces Méthémoglobinémies.

L'étude clinique montre :

- qu'il s'agit surtout de garçons (9 garçons, 3 filles)
- le tableau clinique est sans particularité ; immédiatement évocateur du diagnostic est le contraste entre l'intensité de la cyanose diffuse ardoisée et le bon état général.
- tous ces enfants présentaient ou avaient présenté des troubles digestifs qui expliquaient le régime à la soupe de carottes : 5 avaient de la diarrhée, les autres avaient un état dyspeptique sans diarrhée, récent ou ancien, ou mal précisé, l'un d'eux était constipé.
- tous les enfants recevaient de la soupe de carottes depuis au moins 12 heures.

Ce qui nous a frappé, c'est qu'aucun enfant n'ait fait d'accident dès le premier biberon de carottes.

- dans presque tous les cas, s'il avait été exclusif au départ (?), le régime à la soupe de carottes comportait l'adjonction de lait. Néanmoins, nous avons la certitude

que dans 2 cas au moins, il s'agissait d'un régime exclusivement à la soupe de carottes.
La préparation en avait été faite suivant la recette habituelle, avec mixer ou moulin à légumes, l'eau utilisée était l'eau de la ville, dans 1 cas l'eau de la ferme (eau de puits ou eau de citerne).
- les carottes utilisées avaient été achetées dans le commerce, dans un cas elles provenaient du jardin de la ferme. Elles étaient apparemment de bonne qualité, sauf dans 2 cas où elles sont signalées "pales et molles" ou "blanches et moisies".
- enfin, précisons qu'aucun médicament méthémoglobinisant ou toute autre cause toxique possible ne furent retrouvées.

Les examens de laboratoires :

a) Dans l'eau ayant servi à la cuisson, la recherche de nitrates et de nitrites fut faite dans 3 cas. Dans un cas, l'eau analysée contenait des nitrates en faible quantité (+) et des traces de nitrites.

Le laboratoire Départemental d'Hygiène nous a communiqué les taux de nitrates de l'eau de ville pour des différents secteurs correspondant aux domiciles des familles ayant eu un enfant malade et correspondant à la période de l'intoxication (ces NO_3 sont dosés chaque semaine dans les différentes sources d'alimentation en eau).

obs. n° 1 : 5,90 nitrates exprimés en N (Mg/l)
obs. n° 2 : 5,54
3 : 5,90
4 : 3,72
5 : 5,54
6 : 8,40
7 : 8,72

Dans aucun échantillon d'eau, il n'y avait de nitrites.

obs. 8 : 2,88
9 : 3,18
10 : 4,82
11 : 10,36

Dans aucun échantillon d'eau, il n'y avait de nitrites.

Tous ces taux (sauf n° 11 à la limite supérieure) sont inférieurs au taux maximal admis. (10 mg/l)

b) Dans la soupe de carottes responsable, la recherche des nitrites fut faite dans 6 cas, dans 2 cas +++ de NO_2; dans 1 cas ++ de NO_2 ; dans 3 cas + de NO_2 . Dans les autres cas, les recherches ne furent pas faites.

Des analyses furent faites sur des soupes de carottes témoins, faites dans le service. A deux reprises, elles furent négatives pour les nitrates et les nitrites.

c) Dans les carottes fraîches ayant servi à la préparation de la soupe la recherche des nitrates fut faite dans le cas observé dans le service du Professeur Villey. Ce dosage fait par comparaison avec des carottes témoins montrait un taux de nitrates 10 fois supérieur dans les carottes toxiques. D'autres dosages ont confirmé qu'il y avait des lots de carottes dont la teneur en nitrates était 10 fois plus élevée que la moyenne.

d) Les recherches bactériologiques

Dans tous les cas où les coprocultures furent faites, soit dans 7 cas, elles montrèrent, sauf dans un cas où elles ne poussèrent pas, des germes à pouvoir nitrifiant : colibacille ; protéus, staphylocoque pathogène.

α) Dans 2 cas, une soupe préparée à notre demande par la

mère avec les carottes toxiques ne contenait pas, encore fraiche, de nitrites, mais 24 heures ou 48 heures après, la même soupe en contenait. Nous pensons que : la pullulation de germes introduits après la cuisson et réduisant les nitrates est en cause

β) Par ailleurs, nous avons fait faire l'examen bactériologique de 2 soupes de carottes préparées de façon domestique dans 2 foyers différents. Voici les résultats .

	Soupe A :	Soupe B :
à la réception :	pas de germe visible	pas de germe visible
après incubation à 30° :		
coliformes :	6 ml	0
colibacille	0	0
flore totale à 20° :	331/ml	0
fl. cultivant sur gélose au sang :	+ de 10.000/ml	780/ml
N des nitrates :	12,5 mg/l	29,6 mg/l
N des nitrites :	0	0

après incubation à 20°, 48 heures :

	Soupe A	Soupe B
ex. micro/culture pure d'entérobactéries	50 à 100/champ	pas de germes visibles
coliformes	10^7	0
flore totale à 20° :	10^9	80.000
flore sur gélose au sang :	10^9	6.000
N des nitrates :	2,50 mg/l	22 mg/l
N des nitrites :	0,40 mg/l	0

D'autres recherches sont en cours, l'enquête se poursuit.

Sur les causes déterminant la Méthémoglobinémie à la soupe de carottes

Plusieurs hypothèses pouvaient être faites.

- formation intra-intestinale de nitrites par diarrhée à colibacille (Fandre) mais nos enfants n'avaient pas tous de la diarrhée et dans 3 cas seulement la coproculture poussait au colibacille.

Autre argument contre cette hypothèse de formation de nitrites à partir des protéines ; dans 2 cas au moins ces enfants ne recevaient que de la carotte pure qui ne contient que 1 % de protéine.

D'autre part, il n'existe pas de germes intestinaux capables de transformer directement les protéines en nitrites. Les bactéries de ce type sont des bactéries telluriques.

Pour nous, le substrat chimique de cette nitrification est constitué par les nitrates.

- l'eau n'est pas responsable.

Dans 2 cas, nous avons vérifié qu'elle ne contenait pas de nitrates, en outre la soupe de carottes du service est préparée avec l'eau de la ville et n'a jamais entrainé d'accident. Par ailleurs, nous avons vu que les taux de nitrates de l'eau de ville communiqué par le service d'hygiène était inférieur au taux toxique, ces taux sont bien inférieurs aux taux de nitrates dans les carottes révélé par l'enquête agronomique.

- c'est donc la richesse en nitrates de certains lots de carottes qui pour nous est responsable, nitrates provenant sans doute des engrais ou de conditions de cultures favorisantes.

Dans ces cas de Méthémoglobinémies plusieurs facteurs ont concouru à la formation de nitrites toxiques :

- forte teneur des carottes en nitrates
- pullulation microbienne des germes tels que colibacille ou autre germe saprophyte, contaminant la soupe après sa préparation. La nécessité de la conjonction de ces 2 facteurs expliquent la relative rareté des accidents par comparaison avec la consommation importante de soupe de carottes chez le nourrisson. En pratique, il faut donc conseiller de ne faire consommer aux nourrissons que des soupes de carottes fraiches ou conservées peu de temps au réfrigérateur.

Dans ces conditions, la soupe de carottes reste le régime de choix lors des dyspepsies du nourrisson.

La responsabilité de la soupe de carottes paraît évidente dans un grand nombre d'observations de méthémoglobinémies du nourrisson :
- à coup sûr, dans nos observations où aucun autre toxique ne peut être incriminé et spécialement pas l'eau de ville.
-probablement, dans certaines observations attribuées à l'eau de ville et où on retrouve un régime de soupe de carottes.
Ces intoxications à la soupe de carottes ne sont pas sans analogie avec les méthémoglobinémies dues aux épinards.

1°) Les méthémoglobinémies après ingestion d'épinards.

Plusieurs cas ont été rapportés en Allemagne. Les études des auteurs allemands permettent de conclure :

a) les épinards sont riches en nitrates 100 à 1000 mg/Kg. Simon souhaite que le taux des nitrates dans les épinards ne dépassent pas 300 mg/Kg. Il rend responsable de ces taux élevés des erreurs d'amendements et l'excès d'engrais lors de la culture de ces légumes.

b) il n'y a pas de nitrites dans les épinards frais ni dans les conserves. Mais les nitrites sont abondants si les épinards sont conservés, après décongélation ou après cuisson ou après ouverture de la boite de conserve, trop longtemps et dans des conditions de température favorisant la pullulation microbienne.

c) ce sont donc ces nitrites préformés, dus à la réduction microbienne des nitrates qui sont responsables.

2°) Les méthémoglobinémies après soupe de carottes.

Elles paraissent résulter d'un mécanisme identique et justifient les mêmes mesures de prévention.

Certains lots de carottes sont riches en nitrates (de 13 à 128 mg/Kg. exprimés en N. soit 4,4 fois plus en NO_3). Le taux des nitrites dépend directement des nitrates.

Les carottes ne doivent pas dépasser un taux de nitrates qui reste à fixer, les recherches agronomiques se poursuivent dans cette perspective.

La transformation des nitrates en nitrites est-elle endogène ou exogène ?
L'origine endogène des nitrates est celle à laquelle pensent les auteurs de la première observation de méthémoglobinémie à la soupe de carottes, cas observé à l'hopital de Caen. La soupe préparée par la mère ne contenait pas de nitrites mais des nitrates en grande quantité.

Certes, cette origine ne peut être exclue. Nous avons vu que les eaux riches en nitrates ou comportant l'apport expérimental de nitrates dans le biberon, sont susceptibles, dans certaines circonstances, de provoquer une méthémoglobinémie.

Toutefois, notre expérience nous oriente plus volontiers vers une origine exogène ; nous pensons en effet que la transformation des nitrates en nitrites est la conséquence de la pullulation microbienne dans le biberon, par suite de fautes d'hygiène dans la préparation de ces biberons

Nos arguments en faveur de cette origine exogène sont divers :

1°) l'argument majeur, à nos yeux, est le fait que toutes ces intoxications soient apparues en clientèle de ville et jamais dans notre service hospitalier ni à la pouponnière, où, depuis de plusieurs années, la soupe de carottes est devenue un régime de routine.

Nous donnons cette soupe très précisément à des nourrissons porteurs de germes particulièrement nitrifiants et nous n'avons jamais observé la moindre cyanose.

2°) dans les 6 cas où nous avons pu nous procurer la soupe toxique, la présence de nitrites a été confirmée : dans 2 cas +++ . dans 1 cas ++ , dans 3 cas +.

3°) dans certains cas, la faute d'hygiène est manifeste et la conservation trop prolongée, durant 2 à 3 jours.

Dans plusieurs observations, la méthémoglobinémie est survenue après un week-end ou une période de fêtes parce que la mère, en la circonstance, préparait la soupe 2 ou 3 jours à l'avance. Nous appelons volontiers ces accidents les "méthémoglobinémies du lundi".

4°) sur le plan clinique, la méthémoglobinémie se présente souvent comme un accident intense, brutal, précoce. Ainsi, dans l'observation II, l'enfant, agé de 38 jours, présente une cyanose généralisée, d'apparition brutale, 15 minutes après l'absorption de son biberon de carottes ; dans l'observation XI, cyanose généralisée 15 minutes après le biberon.

Une telle rapidité et une telle intensité sauraient-elles expliquer la transformation des nitrates en nitrites, sous l'influence des germes intestinaux, lesquels n'agissent qu'au niveau du colon ? Au contraire, ne sont-elles pas en faveur d'une intoxication directe par les nitrites ?

5°) enfin, analogie avec la purée d'épinards qui n'a provoquée des intoxications que lorsque les nitrites y étaient préformés.

Le fait que l'intoxication nitrique semble due, dans la majorité des cas, à une origine exogène entraine les consignes pratiques suivantes :

I°/ Mesures d'hygiène strictes lors de la préparation et de la conservation de la soupe de carottes :

- utilisation de récipients et autres ustensiles de cuisine (moulinette, mixers...) ébouillantés.
- refroidissement rapide de la soupe
- conservation limitée : pas plus de 24 heures

2°/ Mesures de surveillance agronomique
ce qui suppose des mesures de surveillance des taux de nitrates dans les carottes, par des méthodes actuellement à l étude

3°/ Mais ces méthémoglobinémies ne doivent jeter aucun discrédit sur la soupe de carottes qui n'a jamais entrainé d'intoxications en milieu hospitalier.

B I B L I O G R A P H I E

1 ALLAG A.
Intoxication par le sous de nitrate de Bismuth
Thèse Med. Bordeaux 1961 n° 22.

2 ARANGO RICO
Contribution à l'étude de la Méthémoglobinémie du nourrisson. A propos d'une observation.
PARIS. Mémoire pour le titre d'Assistant Etranger 1967 vol. 260 n° 3.

3 ANCUSA M et al.
Correlations entre la teneur en nitrates des sources d'eau et la méthémoglobinémie des enfants de 0 à 3 ans.
Igiena, Bucuresti 1965, 14, n°7, iulie pp. 417-42 (texte en roumain)

4 ARMSTRONG J G , Mc KENDRY J.B J et SLEMON K.W.
Methaemoglobinaemia in Infancy. Two case reports, one of the congenital and one of the acquired variety of methaemoglobinemia
The Canadian Medical Association Journal, Toronto. 1958, 79, n° 5 September I pp 392-395.

5 ASSENDELFT O.W. Van
The formation of haemoglobin using nitrites
Clin Chim Acta, 1965, 11, 571

6 ASTOLFI E. et BUGNARD E.
Cianosis universal del lactante por intoxication nitritada.
Archivos Argentinos de Pediatria ; Buenos Aires, 1961, 56, n° 5-6, noviembre-diciembre pp. 400-403.

7 AUSSANNAIRE M., JOLY C. et POHIMANN A.
Méthémoglobinémie acquise du nourrisson par eau de canalisation urbaine.
Presse Méd. Paris 1968, 76, n°36, 28 septembre pp 1723-1726.

8 BALMES T.,
Méthémoglobinémie du nourrisson par ingestion d'eau de puits.
Soc. P d.Montpellier et Languedoc Mediterranéen, 8 mars 1953.

9 BANNING A. et al.
Prolonged methaemoglobinaemia after eating a toy-shaped deodorant.
Medical Journal of Australia, Sydney 1965, 2, n°22, november 27 pp 922-925

10. BERGEL J.P
Contribution à l'étude des Méthémoglobinémies liées à une infection entérale. A propos de dix cas au cours d'une épidémie de gastro-entérites à E. Coli O.127.B8.
Thèse Med. Paris 1965 n° 278.

11 BETKE K , RAU H
Zur Frage der Neigung junger Saüglinge an Methämonoglobinämien zu erkranken.
Arch Kinderheilk, 145 : 195 (1952)

12 BETKE K., GREINACHER I., HECKER F.
Oxydation menslicher und tierischer Oxyhämoglobine durch Kaliumferricyanid.
Arch. Exp. Pathol. Pharmakol. 229 : 207 (1956)

13 BETKE K., GREINACHER I., TIETZE O.
Oxydation menslicher und tierischer Oxyhämoglobine durch Natriumnitrit
Arch. Exp. Path. Pharmakol. 229 : 220 (1956)

14 BETKE K., KLEIHAUER E., GARTNER Ch., SCHIEBE G.,
Verminderung von Methämoglobinreduktion,D. aphoraseaktivität

und Flavines in Erythrozyten junger Säuglinge.
Arch. Kinderheilk, 170, 66, 1964.

15. BEUTLER E. and BALUDA M
Methemoglobine réduction studies of the interaction between cell population and the role of méthylene blue.
Blood, 1963, 22, 323-333.

16 BLANC P.
Contribution à l'étude chimique, pharmacodynamique et toxicologique du nitrite de soude.
Thèse Doct. Sc. Toulouse juillet 1946.

17. BLEULER Pierre
A propos d'un cas de Méthémoglobinémie par ingestion d'eau de puits chez le jeune nourrisson (problème d'une comitialité associée)
Thèse Med. Toulouse 1956, n° 44

18. BODANSKY O.
Methemoglobinemia and methemoglobin-producing compounds.
Pharmacol. rev. 3 : 144 (1951)

19. BODO T
Alimentary nitrate methemoglobinemia in early infancy
Monatschr. Kinderh. 103, 8, 12 janvier 1955.

20. BONNET J
La méthémoglobinémie du nourrisson par ingestion d'eau de puits
Nourr. 42, 2, mars-avril 1954, 79-94.

21 BOUISSOU H. et al.
La méthémoglobinémie du nourrisson par ingestion d'eau de puits.
Toulouse méd. 1956, 57ème ann., n°3, mars pp. 239-254.

22. BOYER J.
Précis d'Hygiène et de Médecine Préventive.
Baillères ed. Paris 1967.

23. BRUGSCH I.
Hämoglobin der Rote Blutfarbstopff.
Ed Georg. Thieme. Leipzig 1955.

24. BUISINE, HERBAUX
Cyanose du nourrisson par ingestion d'eau de puits.
Journal. Soc. ed. Paris 1967.

25. CAILLE B. et HEROUIN Cl.
La Méthémoglobinémie au cours des diarrhées du nourrisson
Journée Parisiennes de Ped. 1969 ed. Médicales Flammarion.

26. CECH M., TUMA J. et ZIZLAVSKY V.
Enterogenous autotoxic methaemoglobinaemia in an infant.
Ceskoslovénska Pediatrie , Praha 1964, 19, n°7 pp 619-623.
(texte en tchèque)

27 CELA G.
Le métémoblobinémie acquisite nell'infanzia
Lattante, Parma 1966, 37, n°8, agosto, pp. 375-388.

28. CHOMERIS C., KIRIAKIDES B. et KANNOU L.
Méthémoglobinémie chez un nourrisson de 34 jours par les nitrates d'eau de puits
Arch. Fr. de Ped. Vol. 9, n°2, 1952, pp. 169-171.

29. CHRISTIAENS L., MERVILLE et GOUDEMAND.
Méthémoglobinémie chez un nourrisson de cinq semaines (eau de puits)
Arch. Fr. de Ped. Paris, 1958, 10, n°9, pp. 963-966.

30. COMLY H.H.
Cyanosis in infants caused by nitrates in well water.
J.A.M.A. : 129, 112 : 1945.

31. CORIA RICOTTI A., CAMPOS MENCHACK D. et GERARDINO M.
Méthaemoglobinemia por agua potable en prematures.
Revista chilena de Pediatria, Santiago de Chile, 1961, 32, n°9, septembre pp. 528-538.

32 CORNBLATH H. et HARTMANN A.
Methaemoglobinemia in young infants
J Pediat 33 : 421, 1948.

33 DELTOMBE , JUIF et LAUSECKER
A propos d'un cas de méthémoglobinémie
Pediatrie 6, 1951, 961.

34 DUFRAIS E.P.
Intoxication par le nitrite de soude.
Thèse Med. Lyon 1943.

35. EWING and MOYON-WHITE
Cyanosis in infancy
Lancet 260, 1951, 931.

36. FANDRE M., COIFFIN R., DROPSY G. et BERGEL J-P
Epidémie de gastro-enterite infantile à Escherichia Coli O 127 B8 avec cyanose méthémoglobinémique.
Arch. Fr. de Ped. Paris 1962, N° 8, octobre pp. 1129-1131.

37. FARRIAUX N.P.
La Méthémoglobinémie toxique. A propos d'une observation.
Rev. Pediat. 1967, 3, 125.

38. FAWNS H.T. et ALDRIDGE A.G.V.
Methemoglobinemia due to nitrates and nitrites in woll-water.
Bri. Med. J., 4885, 4 septe., 1954, 575-576.

39. FERRANT
Methémoglobinemia
J Pediat 29, 1946, 585

40. FERRANT et HELDER WEIRT.
Methemoglobinemie du jeune nourrisson.
Arch Fr Ped 8, 1951, 255.

41 FISH R.O. et al.
Methemoglobinemia in a hospital nursery. Asearch for causative factors.
J.A.M.A., Chicago, 1963, 185, n°10, september 7, pp. 760-763.

42. GOLUBOFF,Net WHEATON R.
Methylene blue induced cyanosis and acute hemolytic anemia complicating the treatment of methemoglobinemia.
Journal of Pediatrics St. Louis 1961, 58, n°1, January pp. 86-89.

43. GOULON M., NOUAILHAT F. et GADIOS Ph.
Sur un cas de Méthémoglobinémie acquise avec coma, traité par oxygène hyperbare et bleu de méthylène.
Revue de Neurologie. Tome 114, n° 5, mai 1966, p. 376.

44. GRAVBARTH, J.
Dye poisining in nursery.
J.A.M.A. 1945, 128, 1155.

45. HAGGERTY R.J.
Hazards to health. "Blue baby due to methemoglobinemia".
New England Journal of Medecine., Boston 1962, 267, n°25, p. 1303.

46. HOLSCHER P.M. et NITZSCHKA J.

Methämoglobinämie bei jungen Säuglingen durch nitrithaltigen Spinat.
Deutsche Medizinische Wochenschrift, Stuttgart 1964, 89, n°37, 11 September pp 1751-1754.

47. JAFFE E.N., HELLER P.
Methemoglobinemia in man. Progressin hematology
Moore and Brown, Shatton, publ. N.Y., 1964, 4, 48

48. JOLY J.B. et al.
Traitement de six cas de méthémoglobinémie toxique de l'enfant.
Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hopitaux de Paris, Paris 1966, 117, n°12, pp. 1177-1190.

49. KAPLAN J.C.
Méthode de mesure rapide du taux de méthémoglobinémie dans les globules rouges.
Rev. Fr. et clin. biol. 1965, 10, 856.

50. KARACAH Samad.
La Méthémoglobinémie du nourrisson dûe à l'ingestion d'eau de puits
Thèse d'Univ. Bordeaux 1959, n° 417.

51. KHIAMI Nour-el-din
Contribution à l'étude de la Méthémoglobinémie toxique chez l'enfant.
Paris. Mémoire pour le titre d'Assistant étranger 1967, vol. 260 n°3.

52. KNOTEK Z. et SCHMIDT P.
Pathogenesis, incidence and possibilities of preventing alimentary nitrate methemoglobinemia in infants.
Pediatrics, Springfield, 1964, 34, n°1, july pp 78-83.

53. KNOTEK Z.
On the development of alimentary methaemoglobinaemia, after the consumption of water containing nitrates.
Cesk. Hyg. V : 2-3 : 160, 1960.

54. KNOTEK Z.
Contribution to the pathogenesis of nitrate alimentary methaemoglobinaemia in infants.
Acta Univ Carol Med 6 : 123, 1960.

55. KNOTEK Z , SCHMIDT P.
Contribution to the mecanism of the Development of Nitrate Alimentary Methaemoglobinaemia in Infants, II
The effect of dried milk.
Cesk. Hyg V, 10 : 583, 1960.

56. KNOTEK Z., SCHMIDT P., SOMORA J.,
Contribution to the Mecanism of the Development of Nitrate Alimentary Methaemoglobinaemia in Infants, III. Models Experimentals in Animals.
Cesk. Hyg. VI, 10 : 585, 1961.

57. KRAVITZ H., ELEGANT L., KAISER E. et KAGAN B.
Methemoglobin values in prematures and matures infants and children.
Am. J. Dis. Chill. 1956, 91, 1.

58. KRIENKE E.G.
Erfahrungen mit einer Vergiftungszentrale.
Berl Med. 1963, 14, 487.

59. KRUEGER
Method for removal of nitrates from water.
J. Pediat. 35, 1949, 482.

60. KÜBLER W.
Die Bedentung des Nitratgehaltes von Gemüse in der Ernährung des Saüglings.
Zschr F Kinderheilk 1959, 81, 405.

61. LACHHEIN L., THAL W. et HARNACK O.
Methämoglobinämien durch Brunnenwasser bei Saüglingen. Entstehung - Pathophysiologie - Therapie-Prophylaxi (2 parties).
Das Deustche Gesundheitswesen, Berlin. 1960, 15, n° 47, 24 November pp. 2291-2299.
et 1960, 15, n° 48, 1 Dezember, pp. 2339-2343.

62. LEBEDINSKAJA T.A. et ANAENKO A.A.
(The signifiance of methemoglobinemia in the oxygen deficiency pathogenesis in children with pneumonia).
Pediatrija, Moskva, 1963, 41, n°7, pp. 32-37.

63. LECKS
Methemoglobinemia in infancy.
Am J Dis Child 79, 1950, 117.

64. LEINIGER
Méthémoglobinemia
J. Pediat. 35, 1949, 116.

65. L'HIRONDEL J.
L'intoxication oxycarbonée du nourrisson. Valeur diagnostique de la cyanose.
Arch. Fr. Ped. 12, n°1, 1955.

66. MARQUEZY R.A. et collab.
Action du Sous-nitrate de Bismuth chez l'enfant.
Arch. Fr. de Ped. 1950, 7, 318.

67. MASTELLA G., BUFFATI G. et MANTOVANELLI S.
La metemoglobine nei prematuri e nei nati a termine, nel corso del 1° anno di vita e nei talassemici.
Lattante, Parma 1966, 37, n°2, febbraio; pp. 49-79.

68. MEDOVY, GUEST and VICTOR
Cyanosis in infants
Canada M A.J 56, 1947, 505

69. MERLIO M.
Causes inhabituelles de la méthémoglobinémie du nourrisson (ingestion d'eau de canalisation urbaine notamment.)
Thèse Med. Bordeaux 1966, n° 25.

70. MICHAUD J.
Données récentes sur la méthémoglobinémie
La Presse Médicale 1962, 70, 2839

71. NEILMANN N. et al.
Méthémoglobinémie aigüe du nourrisson traitée par oxygénothérapie et exsanguino-transfudion.
Annales Medicales de Nancy, Nancy, 1967, 6, novembre pp. 1130-1135

72. NEIMANN, PIERSON et LASCOMBES
Cyanose par ingestion d'eau de puits
Arch. Fr Pediat. 9, 1952, 92

73 PAPE K.
Uber einen Fall von Methämoglobinäie beim jungen Säugling.
Kinder Arztliche Praxis, Leipzig, 1962, 30, n°6, Juni pp. 245-247

74. PELLAR J.
(Well water as a cause of methemoglobinemia in an infant).
Pediatria Polska, Warszawa, 1965, 40, n°4, pp. 421-423.

75. PELLEGRIN U. et MAZZEO G.
Sur la méthémoglobinémie acquise chez l'enfant
Lattante, 25, 6, jun. 1954, 321-341.

76. PETERSON H.D.
Acquired methemoglobinemia in an infant due to bensocaïne suppotary.
New. Engl. J. Med. 1960, 263, 454.

77. PIEPLU J., MOULIN M., BERNARD J-P., LOYAU G., FOUCAULT J-P., ET OLIVIER J.
Cyanose d'origine toxique, la méthémoglobinémie.
J. de Med. de Caen 1968, n°1 pp 11-20.

78. POHLMANN A.
Méthémoglobinémie du nourrisson par eau de canalisation (à propos de sept observations.)
Thèse Med. Paris, 1968, dact. 40 pages.

79. RAMSAY D.H.E. et HARVEY C.C.
Marking-ink poisining. An outbreak of methaemoglobin cyanosis in newborn babies.
Lancet, London, 1959, I, n° 7079, May 2, pp. 910-912.

80. RAYBAUD C. et al.
Les méthémoglobinémies acquises du nourrisson et de l'enfant.
Médecine infantile, Paris, 1967, 74, n°1, janvier pp.27-32.

81. RICHARD J.
Méthémoglobinémie par ingestion d'eau de puits
Arch. Fr. Pediat. 8, 1951, 519

82. RICHARD J.
La méthémoglobinémie par eau de puits
Rev. Prat. 3, 27, 21 oct 1951, 1963-1970.

83. RICHARD J.
Les Méthémoglobinémies
Rev. Prat. Paris, 1968, 18, n°30, 21 novembre pp. 4463-4476.

84. RINIECZKI M.
Contribution à l'étude de la méthémoglobinémie à l'occasion d'un cas d'intoxication par le nitrobenzène chez le nourrisson.
Thèse Paris 1954, n° 156.

85. RIVRON J.
La cyanose du jeune nourrisson par ingesiton d'eau de puits souillée de nitrates (methemoglobinémie).
Gazette Médicale de France, Paris, 1958, 65, n°4, 25 février, pp. 329-333.

86. RONDEAUX F.
Méthémoglobinémie toxique, étude physiologique.
Thèse Med. 1964, n° 1051.

87. ROSS J.D. et desforges j;f;
Reduction of methemoglobin by erythrocytes of cord blood further evidence of deficient enzyme activity in new born period.
Pediatrics. 1959, 23, 718.

88. ROSS J.D. et CICCARELLI R.F.
Acquired methemoglobinemia due to ingestion of aceto phenetidine. Report of a case in a small infant.
New England Journal of Medecine, Boston 1962, 266, n°23, June 7, pp. 1202-1204.

89. ROSS J.D.
Deficiency activity of D.P.N.H. dependant metheglobin

diaphorase in cord blood erythrocytes.
Blood, 1963, 21, 51.

90. SARROUY Ch. et al.
Méthémoglobinémie par ingestion accidentelle de sous-nitrate de Bismuth chez un nourrisson de trois mois.
Arch. Fr. de Ped., Paris 1958, 15, n°3, p. 417.

91. SCANO V. et GARAU A.
Gli avvelenamenti acuti accidentali nell'infanzia le metaemoglobinemie tossiche da anilina.
Archivio Italiano di Pediatria e Puéricoltura, Bologna, 1966, 24, n°3. maggio-giugno pp. 220-237.

92. SCHNEEGANS E., HAARSCHER A et Mme MICHEL M.
Trois cas d'intoxication à l'eau de puits.
Soc. Ped. Est., 14 nov. 1953.

93. SCHMIDT P., KNOTEK Z et MUSIL J.
(Concerning the prevention of alimentary nitrite methaemoglobinaemia in children of villages with contamined water.)
Ceskoslovenska Pediatrie, Praha, 1963, 18, n° 19, pp. 781-790 (texte tchèque).

94. SCHUPHAN W.
Dier Nitratgehalt von Spinat (Spinacia oleracea L.) in Beziehung zur Methämoglobinämie der Säuglinge.
Zschr. f. Ernährung-swissensch, 1965, 6, 207.

95. SCOOT
Cyanosis caused by methemoglobinemia.
Am. J. Dis Child. 78, 1949, 77.

96. SEYNAVE René
Etude expérimentale et clinique de la Méthémoglobinémie
Thèse Med. Vétérinaire Alfort 1953, n° 61.

97. SIMON C., KAY H. et MROWETZ G.
Uber den Gehalt an Nitrat, Nitrit und Eisen von Spinat und anderen Gemüsarten und damit verbundene Gefahr einer Methämoglobinämie für Säuglinge.
Archiv. für Kinderheilkunde, Stuttgart 1966, 175, n° 1, November, pp. 42-54.

98. SIMON C, MANZKE H., KAY H. und MROWETZ G.
Ueber Vorkommen, Pathogenese und Möglichkeiten zur Prophylaxe der durch Nitrit verursachten Methämoglobinäie.
Zschr. f. Kinderheilk. 1964, 91, 124.

99. SIMON C., KAY H. und MROWETZ G.
Ueber den Nitratgehalt in Spinat, insbesondere in Säuglings spinatkonderven, im Hinblick auf die Gefahr einer Methämoglobinämie.
Dtsch. Lebensmittel-Rundschau, 1965, 3, 75.

100. SIMON Cl.
Intoxication par les nitrites après ingestion d'épinards (une forme de méthémoglobinémie).
Arch. Fr. Ped. 1966, 23, 231.

101. SINIOS A.
Methämoglobinämie durch Nitrithaltigen Spinat.
München; med. Wschr. 1964, 106, 1180.

102. STOSSEL T.P. et JENNINGS A.B.
Failure of methylene blue to produce methemoglobin in vivo.
Am. J. Clin. Path. 1966, 45, 600.

103. SMITH C.H.
Blood dideases of infancy and childhend
St. Louis The Mosby Company, 1960.

104. STOKVIS B.J.
Autotoxische enterogen Cyanose
Intern. Beitr. Med. 1902, 1, 597.

105. SUBBOTIN F.N.
(On methemoglobinemia in children caused by salts of nitric acid.)
Pediatrija, Moskva, 1962, 41, n°1, pp. 73-78.(texte en russe).

106. TONZ O.
The congenital methemoglobinemias. Physiology and pathophysiology of the hemiglobin metabolism.
Basel, New York, S. Karger, 1968.

107. VARESE L.A.
Avvelenamenti acuti nell'infanzia. I- Considerazioni statistiche II- Metemoglobinemie tossiche da anilina.
Minerva Pediatrick, Torino, 1967, 19, n° 49, 8 dicembre pp. 2196-2208.

108. VERGER P et all.
Méthémoglobinémie acquise du nourrisson par eau de canalisation urbaine.
Arch. Fr. de Ped. Paris, 1966, 23, n°9, novembre pp. 1099.

109. VERGER P. et all.
Méthémoglobinémies acquises du nourrisson par eau de canalisation urbaine.
Journal de Médecine de Bordeaux et du Sud-Ouest 1966, 143, n°9, septembre pp. 1254-1262.

110. VIDAILHET M. et all.
Méthémoglobinémie congénitale par déficit en diaphorase chez deux soeurs.
Médecine Infantile Paris 1969, 76, n°3, mars pp.249-254

111. VIGIL J. et al.
Nitrates in municipal water supply cause methemoglobinemia in infant.
Public Health Reports, Washington, 1965, 80, n°12, December pp. 1119-1121.

112. VILLEY R. et SIGNORET C.
Méthémoglobinémie d'origine alimentaire au cours d'une diarrhée du nourrisson. J. de Med. de Caen. 1968, n°2, PP. 89-92.

113. WECHSELBERG K.
Herbsttagung der Rheinisch-Wetsfälischen Kinderärztevereinigung-
Vergiftungen im Kindesalter 1964, 7, 11.

114. WERNER U. et WUTTKE W.D.
Schwerste und letal verlaufene Methämoglobinämien durch nitrathaltiges Brunnenwasser bei jungen Säuglingen.
Deutsche Medizniche Wochenschrift, Stuttgart, 1965, 90, n°3, 15 januar pp. 124-127.

115. WETHERHOLD J., LINCH A., CHARSHA R.C.
Chemical Cyanosis Causes, effets and prevention.
Arch. environm. Hlth. 1960, n°4, p. 353.

116. WILSON J.K.
Nitrates in plants
Journ of the Society of Agronomy. 1943, 35, 279.

117. WORM J.
Methaemoglobianemi ved enteritis os et spaedbarn med Turner's syndrom.
Ugeskr. Laeg. 1964, 126, 1331.

118. ZANESCO L.
Gastroentérite da Eschirichia coli con Methemoglobinemia.
Minerva. Pediat. 1964, 16, 1012.

119. ZIJLSTRA W.G.
Die quantitative bestimmung von Hämoglobin, Oxihämoglobin und Mäthämoglobin in Kleiner Blutprobenmittels Spektrophotometrie
Klin. Wschr. 1956 vol. 13-14, nr 34.

120. ZIPURSKY A et collab.
Erythrocytes, Diaphorase activity in the newborn.
Am. J. Dis. Chil. 104, 156 (1962).

Table des Matières

Revue des Méthémoglobinémies..... p. 1

Observations..... p. 40

Enquête agronomique..... p. 62

Enquête chimique et bactériologique..... p. 71

Commentaires..... p. 77

Bibliographie..... p. 81

Vu, le Président de Thèse :

Vu et permis d'imprimer :

Le Doyen de la Faculté Mixte
de Médecine et de Pharmacie de
CAEN